

REAKTIVITÄT DES BLUTKREISLAUFS VON
RATTEN IN NARKOSE MIT CHLORALOSE,
KETAMIN UND URETHAN

JOSEF LAUBNER

Diss
München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Forth

REAKTIVITÄT DES BLUTKREISLAUFS VON
RATTEN IN NARKOSE MIT CHLORALOSE,
KETAMIN UND URETHAN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Laubner

aus

Rokyttzan

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. REMIEN
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. FORTH
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8.11.1984

1.	Einleitung	1
2.	Die Eltern	2
3.	Die Kindheit	3
4.	Die Jugend	4
5.	Die Ehe	5
6.	Die Familie	6
7.	Die Arbeit	7
8.	Die Wissenschaft	8
9.	Die Kunst	9
10.	Die Religion	10
11.	Die Politik	11
12.	Die Literatur	12
13.	Die Musik	13
14.	Die Malerei	14
15.	Die Architektur	15
16.	Die Gartenkunst	16
17.	Die Landwirtschaft	17
18.	Die Industrie	18
19.	Die Handel	19
20.	Die Bank	20
21.	Die Versicherung	21
22.	Die Transport	22
23.	Die Kommunikation	23
24.	Die Energie	24
25.	Die Umwelt	25
26.	Die Gesundheit	26
27.	Die Sport	27
28.	Die Freizeit	28
29.	Die Reisen	29
30.	Die Kultur	30
31.	Die Gesellschaft	31
32.	Die Politik	32
33.	Die Wirtschaft	33
34.	Die Wissenschaft	34
35.	Die Kunst	35
36.	Die Religion	36
37.	Die Philosophie	37
38.	Die Ethik	38
39.	Die Logik	39
40.	Die Mathematik	40
41.	Die Physik	41
42.	Die Chemie	42
43.	Die Biologie	43
44.	Die Medizin	44
45.	Die Psychologie	45
46.	Die Soziologie	46
47.	Die Anthropologie	47
48.	Die Geographie	48
49.	Die Historie	49
50.	Die Literatur	50
51.	Die Musik	51
52.	Die Malerei	52
53.	Die Architektur	53
54.	Die Gartenkunst	54
55.	Die Landwirtschaft	55
56.	Die Industrie	56
57.	Die Handel	57
58.	Die Bank	58
59.	Die Versicherung	59
60.	Die Transport	60
61.	Die Kommunikation	61
62.	Die Energie	62
63.	Die Umwelt	63
64.	Die Gesundheit	64
65.	Die Sport	65
66.	Die Freizeit	66
67.	Die Reisen	67
68.	Die Kultur	68
69.	Die Gesellschaft	69
70.	Die Politik	70
71.	Die Wirtschaft	71
72.	Die Wissenschaft	72
73.	Die Kunst	73
74.	Die Religion	74
75.	Die Philosophie	75
76.	Die Ethik	76
77.	Die Logik	77
78.	Die Mathematik	78
79.	Die Physik	79
80.	Die Chemie	80
81.	Die Biologie	81
82.	Die Medizin	82
83.	Die Psychologie	83
84.	Die Soziologie	84
85.	Die Anthropologie	85
86.	Die Geographie	86
87.	Die Historie	87
88.	Die Literatur	88
89.	Die Musik	89
90.	Die Malerei	90
91.	Die Architektur	91
92.	Die Gartenkunst	92
93.	Die Landwirtschaft	93
94.	Die Industrie	94
95.	Die Handel	95
96.	Die Bank	96
97.	Die Versicherung	97
98.	Die Transport	98
99.	Die Kommunikation	99
100.	Die Energie	100

MEINEN ELTERN GEWIDMET

1.	Einleitung	1
2.	Die Eltern	2
3.	Die Kindheit	3
4.	Die Jugend	4
5.	Die Ehe	5
6.	Die Familie	6
7.	Die Arbeit	7
8.	Die Wissenschaft	8
9.	Die Kunst	9
10.	Die Religion	10
11.	Die Politik	11
12.	Die Literatur	12
13.	Die Musik	13
14.	Die Malerei	14
15.	Die Architektur	15
16.	Die Gartenkunst	16
17.	Die Landwirtschaft	17
18.	Die Industrie	18
19.	Die Handel	19
20.	Die Bank	20
21.	Die Versicherung	21
22.	Die Transport	22
23.	Die Kommunikation	23
24.	Die Energie	24
25.	Die Umwelt	25
26.	Die Gesundheit	26
27.	Die Sport	27
28.	Die Freizeit	28
29.	Die Reisen	29
30.	Die Kultur	30
31.	Die Gesellschaft	31
32.	Die Politik	32
33.	Die Wirtschaft	33
34.	Die Wissenschaft	34
35.	Die Kunst	35
36.	Die Religion	36
37.	Die Philosophie	37
38.	Die Ethik	38
39.	Die Logik	39
40.	Die Mathematik	40
41.	Die Physik	41
42.	Die Chemie	42
43.	Die Biologie	43
44.	Die Medizin	44
45.	Die Psychologie	45
46.	Die Soziologie	46
47.	Die Anthropologie	47
48.	Die Geographie	48
49.	Die Historie	49
50.	Die Literatur	50
51.	Die Musik	51
52.	Die Malerei	52
53.	Die Architektur	53
54.	Die Gartenkunst	54
55.	Die Landwirtschaft	55
56.	Die Industrie	56
57.	Die Handel	57
58.	Die Bank	58
59.	Die Versicherung	59
60.	Die Transport	60
61.	Die Kommunikation	61
62.	Die Energie	62
63.	Die Umwelt	63
64.	Die Gesundheit	64
65.	Die Sport	65
66.	Die Freizeit	66
67.	Die Reisen	67
68.	Die Kultur	68
69.	Die Gesellschaft	69
70.	Die Politik	70
71.	Die Wirtschaft	71
72.	Die Wissenschaft	72
73.	Die Kunst	73
74.	Die Religion	74
75.	Die Philosophie	75
76.	Die Ethik	76
77.	Die Logik	77
78.	Die Mathematik	78
79.	Die Physik	79
80.	Die Chemie	80
81.	Die Biologie	81
82.	Die Medizin	82
83.	Die Psychologie	83
84.	Die Soziologie	84
85.	Die Anthropologie	85
86.	Die Geographie	86
87.	Die Historie	87
88.	Die Literatur	88
89.	Die Musik	89
90.	Die Malerei	90
91.	Die Architektur	91
92.	Die Gartenkunst	92
93.	Die Landwirtschaft	93
94.	Die Industrie	94
95.	Die Handel	95
96.	Die Bank	96
97.	Die Versicherung	97
98.	Die Transport	98
99.	Die Kommunikation	99
100.	Die Energie	100

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Methodik	5
1.	Narkotikamengen	5
2.	Präparation	5
3.	Meßanordnung	7
4.	Meßgrößen	8
4.1	Peripherer Widerstand	8
4.2	Systemischer Blutdruck	9
4.3	Herzfrequenz	10
5.	Versuchsablauf	10
III.	Ergebnisse	11
1.	Zeitspannen von der Injektion der Pharmaka bis zum Beginn der Narkose	11
2.	Blutdruck und Herzfrequenz wacher und narkotisierter Ratten	11
2.1	Blutdruckwerte wacher und narkotisierter Ratten	11
2.2	Herzfrequenz wacher und narkotisierter Ratten	13
3.	Zeitspannen vom Beginn der Tyramin- applikation bis zum Beginn der Kreislauf- reaktion	14
4.	Tyraminreaktionen bei unterschiedlichen Narkoseformen	15
4.1	Peripherer Widerstand	15
4.2	Systemischer Blutdruck	22
4.3	Herzfrequenz	23
5.	Tyraminreaktionen bei Gabe von Tyramin nach der Applikation von Noradrenalin	25
5.1	Peripherer Widerstand	25
5.2	Systemischer Blutdruck	27
5.3	Herzfrequenz	29
6.	Reaktionen auf Gabe von Noradrenalin ohne Tyraminvorbehandlung	31
6.1	Peripherer Widerstand	32
6.2	Systemischer Blutdruck	32
6.3	Herzfrequenz	33
7.	Noradrenalinreaktionen bei Gabe von Noradrenalin nach der Applikation von Tyramin	34
7.1	Peripherer Widerstand	34
7.2	Systemischer Blutdruck	35
7.3	Herzfrequenz	36
IV.	Diskussion	38
V.	Zusammenfassung	46
VI.	Literatur	48

I. EINLEITUNG

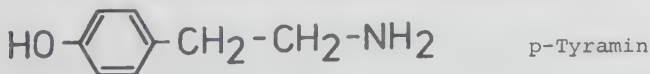
Für tierexperimentelle Untersuchungen von kreislaufwirksamen Pharmaka ist eine Narkoseform mit möglichst geringen Wirkungen auf den Kreislauf eine wesentliche Voraussetzung. Dabei ist es nicht nur von Bedeutung, ob die Narkose z.B. den Blutdruck und die Pulsfrequenz beeinflusst, sondern auch, ob die Kreislaufregulationen noch ausreichend funktionieren. Insbesondere das sympathische Nervensystem wird durch Narkotika, gasförmige und auch injizierbare, beeinflusst.

Obwohl die Ratte eines der am häufigsten benutzten Tierspecies bei Untersuchungen über Wirkungen von Pharmaka ist, gibt es nur wenig Berichte über den Einfluß von Narkotika auf den Kreislauf dieser Tiere.

In der vorliegenden Untersuchung sollen deshalb verschiedene Narkoseformen in ihrer Wirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz untersucht werden. Zur Prüfung, ob ein Einfluß auf das sympathische Nervensystem und damit auf die Reaktivität des Kreislaufes besteht, wurden indirekt sympathomimetische Wirkungen des Tyramins gemessen.

p-Tyramin:

Schon vor Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts war die Substanz, die heute als p-Tyramin bezeichnet wird, in der organischen Chemie bekannt (7). Es handelt sich um p-Oxyphenyläthylamin mit der Summenformel $C_8H_{11}NO$. Über die pharmakologischen Wirkungen dieses Stoffes war damals noch nichts bekannt. Diese wurden erst untersucht, als 1909 Barter und Dale (5) p-Oxyphenyläthylamin analysierten und darstellten. Gleiches gelang Berger und Walpole (8) bei Versuchen mit verwesendem Fleisch. Beide Male wurde im Tierversuch eine Blutdruckerhöhung festgestellt, die man dieser Substanz zuschrieb.



p-Tyramin ist in vielen Lebensmitteln enthalten, z.B. in bestimmten Käsesorten, Hefe, konserviertem Fisch und Weinen.

Es entsteht aus Tyrosin durch die Wirkung von Decarboxylase von Bakterien. Normalerweise wird mit der Nahrung aufgenommenes Tyramin schnell durch die Monoaminoxidase in der Darmmucosa und der Leber und durch mikrosomale Enzyme der Leber inaktiviert. Bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern behandelt werden, kann der Blutdruck nach Verzehr tyraminhaltiger Nahrung so stark ansteigen, daß es zu subarachnoidalen Blutungen kommt oder es kann das Zentralnervensystem so stark beeinflußt werden, daß bizarre Träume ausgelöst werden (9). Sowohl für die angewandte Medizin als auch für die experimentelle Forschung liegt die Bedeutung des Tyramins in der Blutdrucksteigerung, die es als indirekt wirkendes Sympathomimetikum auslöst. Die Erhöhung des Blutdrucks wird durch periphere Mechanismen bewirkt. Der Angriffspunkt liegt präsynaptisch an den adrenergen Granula, aus denen Tyramin durch eine Verdrängungsreaktion Noradrenalin freisetzt (21). Hinweise auf eine postsynaptische Wirkung von Tyramin gibt es bislang nicht.

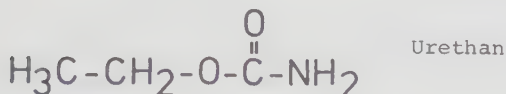
In der vorliegenden Untersuchung wurden die Narkotika Urethan, Chloralose und Ketamin untersucht. Diese Pharmaka werden im folgenden kurz besprochen.

Urethan:

Urethan, der Carbaminsäureäthylester $\text{NH}_2 \text{ CO OC}_2\text{H}_5$ wurde in die Therapie 1885 von Schmiedeberg eingeführt (32). Es ist ein farbloses, geruchs- und geschmackloses gut wasserlösliches kristallines Pulver, das sich als Langzeitnarkosemittel für Kleintiere eignet. Die Verbindung erwies sich im Tierversuch als ein zur Narkose geeignetes Mittel mit relativ geringen Nebenwirkungen auf Atmung, Blutdruck und Kreislauf. Beim Menschen als Schlafmittel angewendet, war es zu schwach wirksam. Durch Chlorierung des Urethans gelang es die hypnotische Wirkung erheblich zu verstärken (Voluntal = Trichlorurethan).

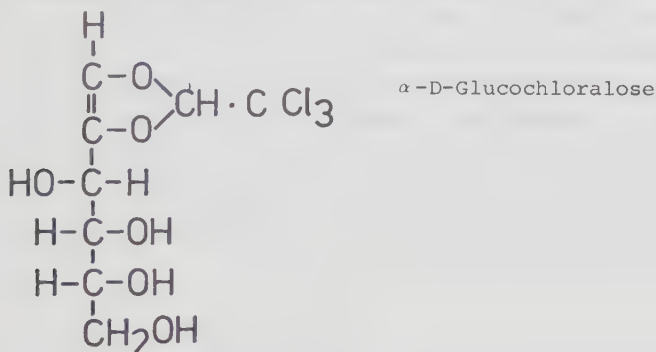
Bereits 1910 fand Warburg, daß Urethan ein Mitosegift ist (32). Ab 1946 wurde Urethan teilweise in der Chemotherapie (mit noch nicht hypnotisch wirkenden Dosen, etwa 3g/Tag für ca. 3 Wochen)

bei der chronischen myeloischen Leukämie und bei nicht mehr operablen Mammacarcinomen verwendet. Dabei wurden Remissionen von verschieden langer Dauer (bis zu etwa 1 Jahr) beobachtet (32, 39, 19).



Chloralose:

Chloralose entsteht durch Erhitzen von Chloral mit Glukose. So entsteht ein Gemisch von Mono-acetalen



α -Chloralose --- Schmelzpunkt 187°C

β -Chloralose --- Schmelzpunkt 235°C

Für Tiere wird als Narkosemittel nur die α -Chloralose verwendet, die relativ gut wasserlöslich ist (3, 6).

Ketamin:

Ketamin ist ein Injektionsnarkotikum, das nur geringe narkotische Wirkung (24), aber starke analgetische Eigenschaften aufweist (12, 24). Bei einer Mononarkose mit Ketamin ist es ungünstig, daß der Skelettmuskeltonus erhalten bleibt (12, 24). Unangenehm ist, daß das Mittel in der Aufwachphase merkwürdige Traumerlebnisse hervorruft (12). Nach schneller intravenöser Injektion oder nach hohen Dosen Ketamin kann es zur Atemhemmung kommen.

Bei langsamer Injektion niedriger Dosen wird die Atmung aber kaum beeinflusst. Die Wirkung einer Ketamin-Narkose tritt sehr schnell ein, bei intravenöser Applikation innerhalb von 30 Sekunden, bei intramuskulärer Gabe innerhalb weniger Minuten (24, 45).

Ketamin hat eine große therapeutische Sicherheitsbreite. Bei Affen wurden mit i.v. Injektionen von 3 - 46 mg/Körpergewicht Narkosen erzielt, ohne daß ein Atemstillstand eingetreten wäre (24). Hinzu kommt, daß es schnell aus dem Körper eliminiert wird (24), wodurch es nicht zu einem kumulativen Effekt bei Nachinjektion kommt. Gegenüber anderen Narkotika hat Ketamin den Vorteil, das Herz- und Kreislaufsystem zu stimulieren (24). Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und mittlerer systolischer Blutdruck nehmen leicht zu. Die Ergebnisse der meisten Untersuchungen sprechen für eine zentrale Auslösung der positiv inotropen und chronotropen Herzwirkung und der Blutdrucksteigerung (11, 43, 34, 23).

Eine Blutdrucksenkung kann bei hohen Dosen auftreten (31, 18). Eine relativ ökonomische Gesamtsituation ergibt sich dadurch, daß die Blutdruckerhöhung nicht auf eine Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes beruht.

In der vorliegenden Untersuchung wurde untersucht, wie die drei Narkotika, Chloralose, Ketamin und Urethan als Einzelstoff bzw. in Kombination miteinander, den Kreislauf in Ruhe und unter Belastung beeinflussen.

II. METHODIK

Sämtliche Versuche wurden an männlichen Ratten durchgeführt. Es handelte sich um einen "Sprague-Dawley-Wiga"-Stamm, der uns von dem Züchter Willi Grassner GmbH aus 8741 Sulzfeld geliefert wurde. Die Versuchstiere wogen zwischen 340 und 480 Gramm; im Mittel waren es 415 g.

1. Narkotikaarten und Narkotikamengen

Die Tiere wurden mit 1) Chloralose, 2) Urethan und 3) einer Kombination aus Chloralose und Ketamin durch intraperitoneale Gabe narkotisiert. Bei der Kombination der beiden Narkotika Ketamin und Chloralose wurden die Narkotika getrennt appliziert. In Tab. 1 sind die jeweils applizierten Dosen in mg/kg bzw. ml/100g Körpergewicht mit den jeweiligen Mindest- und Höchstdosen angegeben. Die Höhe der Dosen der Narkotika wurde nach Untersuchungen anderer Autoren und nach eigenen Vorversuchen gewählt.

Narkotikum	Dosis in mg/kg	Mindest- und Höchstmenge in ml der Injektionslösung
Chloralose	130	0,71 - 1,2
Chloralose + Ketamin	50 + 50	0,38 - 0,41
Urethan	1400	2,7 - 3,4

Tab. 1: Applizierte Narkotikamengen

2. Präparation

Die Zeiten von der intraperitonealen Injektion der Narkotika bis zum Versuchsbeginn betrugen zwischen 40 - 300 Minuten, im Durchschnitt 105 Minuten. Die großen Zeitunterschiede sind durch die unterschiedliche Empfindlichkeit der Tiere auf die

injizierten Narkotika bedingt.

Die Tiefe der Narkose wurde durch Auslösen von Schmerzreizen an den Extremitäten festgestellt. Zeigten die Tiere keine Schutzreflexe mehr, wurde mit der Präparation begonnen.

Für die Präparation allein wurden Zeiten zwischen 25 und 85 Minuten, im Durchschnitt 45 Minuten benötigt. Diese Zeitunterschiede sind auf die manuelle Geschicklichkeit des Präparators zurückzuführen. Mit zunehmender Zahl der Versuche konnten jedoch die Zeiten verkürzt werden.

Für die Präparation und den ganzen Versuchsablauf wurden die Tiere auf dem Versuchstisch in der Rückenlage mit gestreckten Extremitäten fixiert. Um die Inzisionsstellen genau überblicken zu können, wurden den Tieren noch vor dem Präparationsbeginn die Haare auf dem Hals und auf dem Bauch abrasiert. Als Erstes wurde am Hals die Vena jugularis externa dextra einer Seite freigelegt und ein Kunststoffkatheter eingebunden. Über diesen Katheter wurde Heparin zur Vermeidung der Blutgerinnung in dem extrakorporalen Schlauchsystem bzw. Volumenersatzmittel (bei Blutverlust) verabreicht. Auf der anderen Seite des Halses wurde die Arteria carotis communis sinistra freigelegt und ebenfalls ein Katheter eingebunden. Über diesen wurde der systemische Blutdruck mit Hilfe eines Druckaufnehmers gemessen. So konnte der Blutdruck während der Präparation und während des weiteren Versuchsablaufs registriert und mit einem Schreiber aufgezeichnet werden.

Mit einem Schnitt in der Medianlinie wurde die Bauchdecke der Ratte durchtrennt und die beiden Haut-Muskel-Lappen mit beschwerten Haken zur Seite gezogen. Die Eingeweide wurden mit Verbandmull zur Seite geschoben. Die freiliegenden feinen Gefäße der Bauchhöhle zeigten bei Verlust von Feuchtigkeit große Blutungsneigung. Um diese zu vermeiden, wurden sie ständig mit 0,9%-iger Kochsalzlösung befeuchtet. Weiter wurde durch stumpfe Präparation

die Aorta abdominalis, aus der gemeinsamen Gefäßscheide mit der Vena cava, freigelegt. Die Aorta wurde nach zentral und nach peripher abgeklemmt, um auf dieser Strecke (ca. 1 cm) jeweils einen Katheter nach zentral und peripher einschieben und fixieren zu können. Der periphere Katheter lag so, daß nur der Arteria iliaca communes Blut zugeführt wurde. Dies wurde nach Versuchsende durch Injektion von Evans Blue nachgeprüft. Es war exakt nur das Gewebe im Versorgungsgebiet dieser Arterie blau angefärbt.

Nach der Präparation wurde den Versuchstieren 1500 E/kg Heparin (Liquemin^R) verabreicht.

3. Meßanordnung

Für die Messungen an den Gefäßen der hinteren Extremitäten wurde eine einfache Anlage aufgebaut. Sie bestand aus einer Rollpumpe, einem Infusionsmotor (Firma Braun), einem Wärmebad (35°C), einem Linienschreiber (Firma Camille Bauer) und einem Wärmegebläse (siehe Abb. 1).

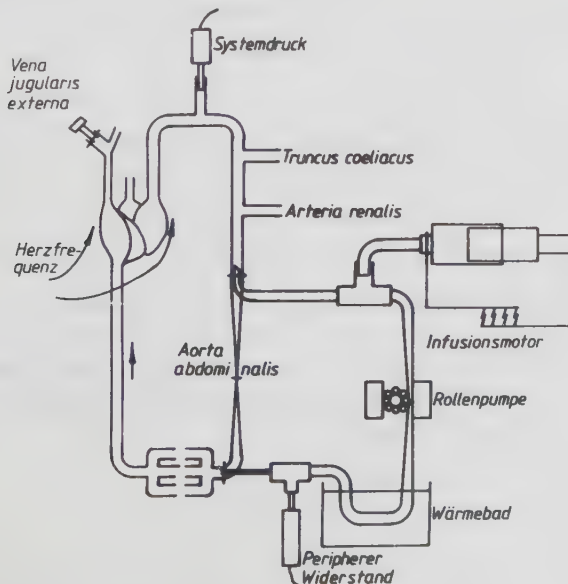


Abb. 1: Meßanordnung

Das vom Herzen kommende Blut wurde durch einen Kunststoffschlauch zu einer Rollpumpe geleitet. Durch ein vorher eingebautes T-Stück konnten die kreislaufwirksamen Pharmaka von einem Infusionsmotor intraarteriell zugeführt werden. Von der Rollpumpe wurde das arterielle Blut durch ein Wärmebad und über ein zweites T-Stück zurück in die Aorta geführt. Am zweiten T-Stück wurde der Perfusionsdruck mittels eines Druckkopfes gemessen und von einem Linienschreiber aufgezeichnet. Die Rollpumpe förderte konstant 1,75 ml/min Blut. Dadurch wurde gewährleistet, daß die hinteren Extremitäten stets von der gleichen Menge Blut durchströmt wurden.

Wie oben bereits erwähnt, wurde der systemische Blutdruck endständig an der Arteria carotis communis mit einem Druckkopf gemessen und ebenfalls vom Meßwerk-Linienschreiber aufgezeichnet. Zur Hemmung der Blutgerinnung wurden alle blutdurchströmten Teile der Meßanordnung mit heparinisierter 0,9%-iger Kochsalzlösung gefüllt. Zur Ableitung der Herzströme wurden den Ratten an der rechten und linken Toraxseite subcutan Nadeln eingestochen. Aus dem EKG-Signal wurde die Herzfrequenz ermittelt und auf dem Schreiber registriert. Um die Tiere vor Auskühlung zu schützen, wurden sie mit Zellstoff abgedeckt und ein Wärmegebläse (30°C) beigelegt.

Rektale Temperaturmessungen zeigten, daß durch diese Maßnahmen die physiologische Temperatur (38,1°C) gehalten werden konnte.

4. Meßgrößen

4.1. Peripherer Widerstand

Dies ist der Widerstand, der zur Durchströmung des Körpers oder einzelner Organe überwunden werden muß. Der Widerstand R in den einzelnen Gebieten des Kreislaufs ist direkt proportional dem Perfusionsdruck P und indirekt proportional der Stromstärke F (flow) in den Gefäßen.

$$R = \frac{P}{F}$$

Wird das Gefäßsystem von einer gleichbleibenden Blutmenge durchströmt ($F = \text{const.}$), so muß z.B. eine Erhöhung des Perfusionsdruckes P eine Steigerung des Widerstandes R anzeigen. Der Perfusionsdruck kann also als Parameter für den Widerstand der Gefäße betrachtet werden.

Der Widerstand wird vor allem in den Arteriolen variiert, da hier die meisten Aufzweigungen in Gefäßen mit kleineren Radien zu finden sind. Nach dem Gesetz von Hagen und Poiseville gilt für den Widerstand R

$$R = \frac{8 \eta L}{r^4}$$

Dabei ist L die Länge des Gefäßes
 η die Viskosität des Blutes
 r der Radius des Gefäßes

Eine geringe Veränderung des Radius r bewirkt also eine starke Veränderung des Widerstandes R , die bei konstanter Stromstärke der Veränderung des Perfusionsdruckes proportional ist.

4.2 Systemischer Blutdruck

Der systemische Blutdruck ist abhängig von der Pumpleistung des Herzens und dem Widerstand der Gefäße. Gemessen wird er als Höhe einer Flüssigkeitssäule, im allgemeinen in mm Hg. Zur Berechnung des mittleren Blutdrucks haben wir die folgende Formel angewandt:

$$\frac{\text{systolischer Druck} + 2 \times \text{diastolischer Druck}}{3}$$

Diese einfache Formel ist der Genauigkeit der Versuchs- und Meßanordnung angemessen.

4.3 Herzfrequenz

Wie oben erwähnt, wurde die Herzfrequenz durch subcutan eingestochene Nadeln am Thorax abgeleitet. Sie wurde in Anzahl der Herzschläge/Minute gemessen.

5. Normalwerte der Ratten (47)

Körpertemperatur:	38,1°C
Herz-Frequenz:	328/min
Blutdruck:	116-180 / 90 mm Hg
Blutvolumen:	6 ml / 100 g Gewicht

6. Versuchsablauf

Nach dem Ende der Präparation, der Injektion von Heparin und dem Anlegen aller Meßgeräte konnte mit dem eigentlichen Versuch begonnen werden. Wenn sich Blutdruck und Herzfrequenz der Ratten stabilisiert hatten, wurde mittels des Infusionsmotors 10 Minuten lang Tyramin appliziert. Das Pharmakon Tyramin war in 0,9%-igen Kochsalzlösung in einer Konzentration von 5 mg/ml gelöst. Der Infusionsmotor förderte 500 µg/min Tyramin bzw. 0,1 ml/min. Die Versuchstiere erhielten also insgesamt 5 mg des Pharmakons.

Nach Abfallen des systemischen Blutdruckes und der Herzfrequenz auf einen konstanten Wert, frühestens jedoch 5 Minuten nach Ende der Tyramin-Infusion wurde mit dem Infusionsmotor Noradrenalin verabreicht. Noradrenalin wurde ebenfalls in einer 0,9%-igen Kochsalzlösung gelöst. Pro Minute wurden 2,5 µg des Katecholamins bzw. 0,1 ml der Lösung infundiert. Sobald der systemische Blutdruck und der Perfusionsdruck sein Maximum erreicht hatten, wurde die Infusion von NA beendet. Nach dem Absinken der beiden Parameter auf ein gleichbleibendes Niveau, frühestens jedoch nach 5 Minuten, wurde ein zweites und drittes Mal NA in der gleichen Weise appliziert.

III. ERGEBNISSE

1. Zeitspannen

von der Injektion der Pharmaka bis zum Beginn der Narkose

Die Zeitspannen, gemessen vom Moment der intraperitonealen Injektion bis zum Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe, fielen bei gleichem Anästhetikum sehr unterschiedlich aus. Eine ausreichende Narkosetiefe war dann vorhanden, wenn Schmerzreize an den Extremitäten keine Schutzreflexe mehr auslösten. Am größten waren die Unterschiede der Zeitspannen bei der Narkose mit Chloralose (Tab. 2). An zweiter Stelle lag die Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin und dann folgte die Narkose mit Urethan. Die durchschnittlich längste Zeitspanne wies Chloralose auf, die kürzeste Urethan.

	Chloralose N = 8	Chloralose/Ketamin N = 8	Urethan N = 2
t (min)	73 $\pm$ 68	37 $\pm$ 42	12,5
Bereich (min)	20 - 225	10 - 135	5/20

Tab. 2: Zeitspannen (t) von der Injektion bis zur Narkose
 $\pm$ SD
 N = Zahl der Versuche

2. Blutdruck und Herzfrequenz wacher und narkotisierter Ratten

2.1 Blutdruckwerte wacher und narkotisierter Ratten

Tabelle 3 umfaßt die mittleren Blutdruckwerte, die von verschiedenen Arbeitsgruppen für wache Ratten gemessen wurden. Daraus errechnet sich ein Mittelwert von $120 \pm 27,6$ mm Hg. Vergleichbare Werte waren bei unseren narkotisierten Tieren

bei der Kombinationsnarkose Chloralose / Ketamin vorhanden (Tab. 4). Bei der Urethan und Chloralose Narkose waren die Blutdruckwerte dagegen niedriger als bei wachen Tieren (Tab. 4).

Autor	Blutdruck	Mittelwert des Blutdrucks mm Hg	
Duncan (17) u. Mitarb.	90 bis 140	115	wache Ratten
Sulkin (41) u. Mitarb.	113 bis 132	$124,8 \pm 7,54$	wache Ratten
Proskauer (35) u. Mitarb.	60 bis 95	77,5	wache Ratten/syst. Blutdruck
Chang (13) u. Mitarb.		$163,0 \pm 7,9$	Leichte Äthernarkose
Brezenoff (11)		$111,9 \pm 6,24$	Leichte Äthernarkose syst./diast. Blutdruck 131/102
Nielsen (31)		$127,3 \pm 1,8$	wache Ratten
Mittelwert		$120,0 \pm 27,6$	

Tab. 3: Normalwerte $\pm$ SD für den Blutdruck von Ratten, gemessen von verschiedenen Autoren

Narkose	N	t (min)	Mittelwert des mittleren Blut- drucks mm Hg	Dosierung
Chloralose	8	$135 \pm 78,4$	$98,6 \pm 28,3$	130 mg/kg
Chloralose/ Ketamin	8	$89,4 \pm 44,8$	$118,8 \pm 15,4$	Chlor. 50 mg/kg Ket. 50 mg/kg
Urethan	2	45,0	$100,7 \pm 18,9$	Urethan 1400 mg/kg

Tab. 4: Ausgangswerte $\pm$ SD des Blutdruckes bei unseren Versuchen unter verschiedenen Narkosebedingungen, N = Zahl der Versuche;
t = Zeit in Minuten von der Injektion des Narkotikums bis zum Versuchsbeginn

2.2 Herzfrequenz wacher und narkotisierter Ratten

Die in verschiedenen Arbeiten angegebenen Werte für die Herzfrequenz wacher Ratten sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Es errechnet sich ein Mittelwert von $392,8 \pm 34,2$ Schlägen/min. Wir fanden bei allen unseren Narkosen einen niedrigeren Wert (Tab. 6). Nur bei der Urethan Narkose waren die Herzfrequenzwerte identisch mit denen, die Waynforth (45) an wachen Ratten als Normalwerte angegeben hat.

Autor	Frequenz (1/min) von - bis	Mittelwert der Frequenz (1/min)	
Watanabe (46) w. Mitarb.	363 - 458	$387,4 \pm 33,0$	N = 34 wache Ratten
Nielsen (31)		$347,8 \pm 35,7^*$	N = 9 wache Ratten
Driscoll (16)	403 - 448	$427,8 \pm 19,7$	N = 20 wache Ratten
Chang (13) w. Mitarb.		408 ± 40	N = 5 wache Ratten
Waynforth (47)		328	wache Ratten
Mittelwert		$392,8 \pm 34,2$	

Tab. 5: Normalwerte + SD der Herzfrequenz von Ratten, gemessen von verschiedenen Autoren.

N = Zahl der Versuche

* In der Originalarbeit ist S_E angegeben (hier umgerechnet auf S_D).

Narkose	N	t	Mittelwert der Frequenz (1/min)	Dosierung
Chloralose	7	135 $\pm$ 78,4	279,4 $\pm$ 77,8	130 mg/kg
Chloralose/ Ketamin	8	89,4 $\pm$ 44,8	299,1 $\pm$ 47,3	Chl. 50 mg/kg Ket. 50 mg/kg
Urethan	4	45,0	331 $\pm$ 20,8	Urethan 1400 mg/kg

Tab. 6: Ausgangswerte der Herzfrequenz bei unseren Versuchen unter den verschiedenen Narkosebedingungen; N= Zahl der Versuche, t = Zeit von der Injektion der Narkotika bis zum Versuchsbeginn

3. Zeitspannen vom Beginn der Tyraminapplikation bis zum Beginn der Kreislaufreaktion

Die Zeit vom Beginn der Tyramininfusion bis zum Anstieg des Perfusionsdruckes umfaßt zunächst die Zeit, die das Medikament benötigt, um durch das Schlauchsystem in die Extremitätengefäße zu gelangen, etwa 30 Sekunden. Hinzu kommt die Zeit, die das Pharmakon braucht, um aus dem Gefäßlumen zu den Noradrenalin-speichern zu gelangen und Noradrenalin freizusetzen, sowie die Zeit, die das Noradrenalin braucht, um zu den Gefäßmuskulzellen zu diffundieren und die Reaktion auszulösen. Da der Anstieg des Perfusionsdrucks sehr steil war, konnte der Beginn der Reaktion mit einer Genauigkeit von $\pm$ 5 sec festgestellt werden.

Beim Perfusionsdruck sind die Zeitspannen vom Beginn der Tyraminapplikation bis zum Beginn des Druckanstiegs (für die Narkotika Urethan und die Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin) wesentlich kürzer, wenn die Extremität mit Noradrenalin vorbehandelt wurde. Für das Narkosemittel Chloralose waren die Zeitspannen dagegen unverändert (Tab.7).

Die Zeitspannen bis zum Beginn der Reaktion sind beim systemischen Blutdruck länger als beim Perfusionsdruck, da Tyramin nach Durchlauf

des Schlauchsystems über die Extremitätenarterien und den venösen Kreislauf zum Herzen gelangen und Noradrenalin freisetzen muß. Eine wesentliche Verkürzung der Reaktionszeit wurde nur bei Urethannarkose beobachtet.

Perfusionsdruck

Narkose	Tyramin		Tyramin nach NA	
	N	t (sec)	N	t (sec)
Chloralose	5	33,6	2	34,5
Chloralose/Ketamin	6	50,0	2	25,5
Urethan	2	120,0	2	34,5

Systemischer Blutdruck

Narkose	Tyramin		Tyramin nach NA	
	N	t (sec)	N	t (sec)
Chloralose	5	52,3	2	46,5
Chloralose/Ketamin	6	61,8	2	52,5
Urethan	3	145	2	60,0

Tab. 7: Zeitspannen von Beginn der Tyramininfusion bis zum Beginn des Druckanstiegs.

Tyramin wurde über 10 min (500 µg/min) i.a. gegeben. Noradrenalin wurde dreimal hintereinander im Abstand von jeweils 5 min im Durchschnitt etwa 3 min lang (2,5µg/min) i.a. appliziert.

N = Zahl der Versuche

4. Tyraminreaktionen bei unterschiedlichen Narkoseformen

4.1 Peripherer Widerstand

Bei i.a. Gabe von Tyramin stieg der periphere Widerstand steil an (s. Abb. 5). Der steilste Anstieg wurde bei der Chloralose/Ketamin-Narkose beobachtet, der schwächste bei der Urethan Narkose. Das

Maximum des Mitteldruckes (pmi max) wurde bei allen drei Narkotika nach etwa drei Minuten erreicht. Dann sank der Druck bei der Chloralose und der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin bis zur zehnten Minute ab, ohne den Ausgangswert zu erreichen. Bei der Urethan Narkose fiel der Druck bereits nach der 5. Minute auf den Ausgangswert zurück und erreichte nach 7 Minuten sein Minimum. Dann stieg er wieder an bis zu einem Wert, der nur geringfügig höher als der Ausgangswert war. Nach Ende der Tyramingabe kam es bei der Chloralose- und der Chloralose/Ketamin-Narkose zu einem erneuten Anstieg des Druckes. Bei der Chloralose/Ketamin-Narkose erreichte der Druck annähernd das nach drei Minuten erreichte Maximum. Bei der Mono-Narkose mit Chloralose lagen die Werte weit über dem nach drei Minuten erreichten Maximum. Bei der Urethan-Narkose stabilisierte sich der Druck schon bei der 10. Minute auf einen Wert, der etwas erhöht war als der Ausgangswert (Abb. 2, 3, 4). Die Kurven der prozentualen Änderung (Abb. 5) der Narkosen Chloralose und Chloralose/Ketamin liegen ab der 7. Minute dicht beeinander. Die Kurve für Urethan liegt unter den beiden anderen und läuft annähernd parallel zu diesen.

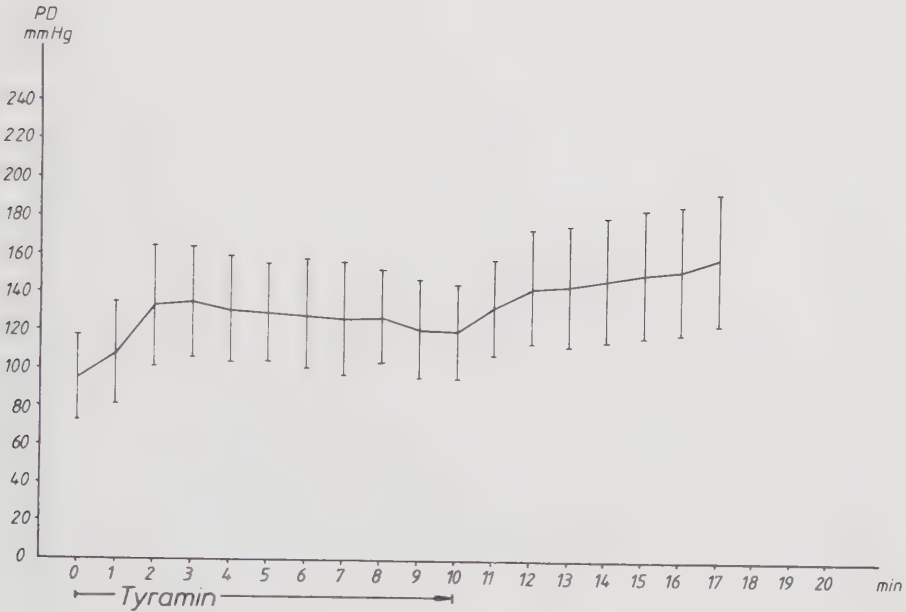


Abb. 2: Verlauf des peripheren Widerstandes in Chloralose-Narkose bei i.a. Tyramingabe über 10 min (500 μ g/min.). Angegeben ist der Perfusionsdruck (PD), dessen Änderungen bei der konstanten Stromstärke den Verlauf des peripheren Widerstandes anzeigen. (Mittelwerte $\pm S_D$ aus 6 Versuchen)

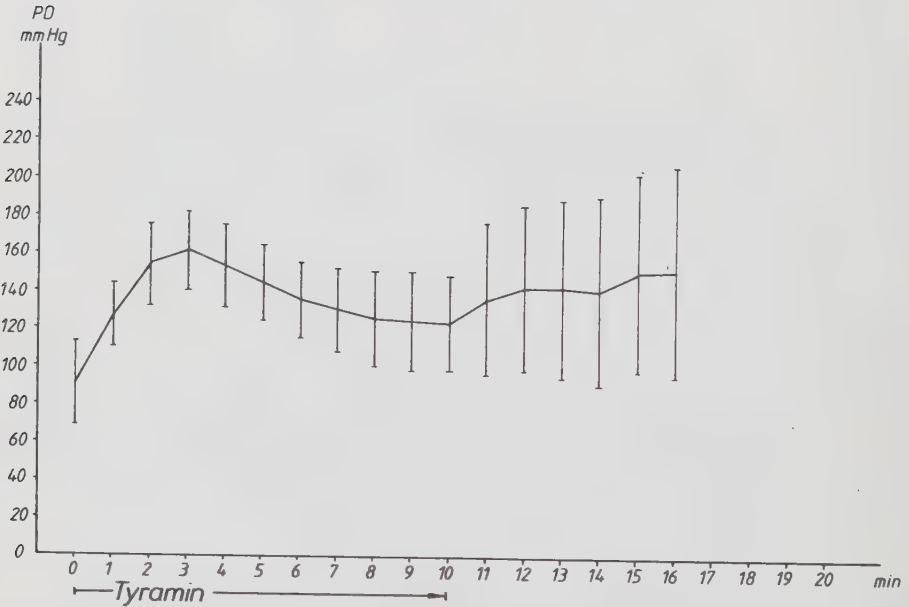


Abb. 3: Verlauf des peripheren Widerstandes in Chloralose/Ketamin-Narkose (Tyramingabe wie Abb. 2). Angegeben ist der Perfusionsdruck (PD), dessen Änderungen bei der konstanten Stromstärke den Verlauf des peripheren Widerstandes anzeigen. (Mittelwerte $\pm S_D$ aus 6 Versuchen)

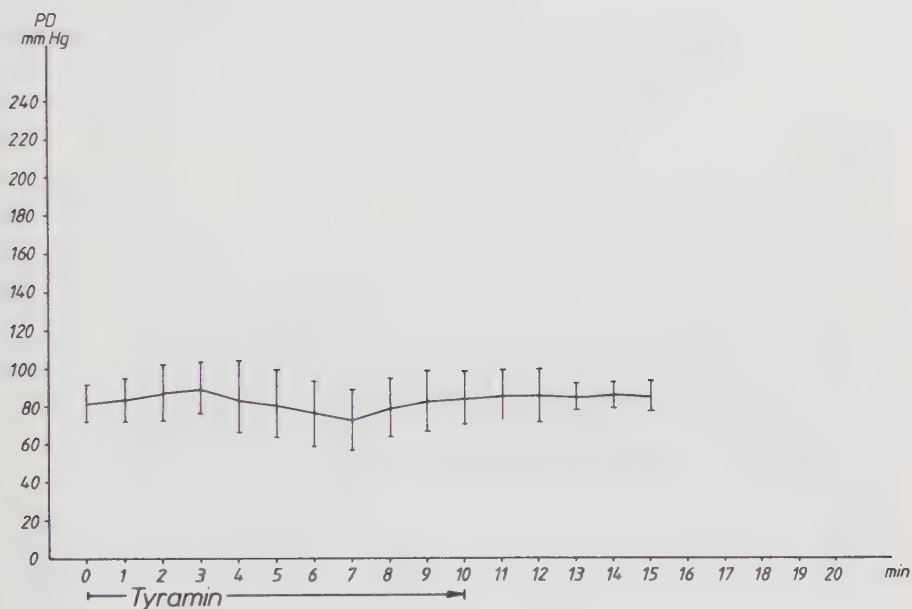


Abb. 4: Verlauf des peripheren Widerstandes in Urethan-Narkose (Tyramingabe wie Abb. 2). Angegeben ist der Perfusionsdruck (PD), dessen Änderungen bei der konstanten Stromstärke den Verlauf des peripheren Widerstandes anzeigen. (Mittelwerte $\pm S_D$ aus 2 Versuchen)

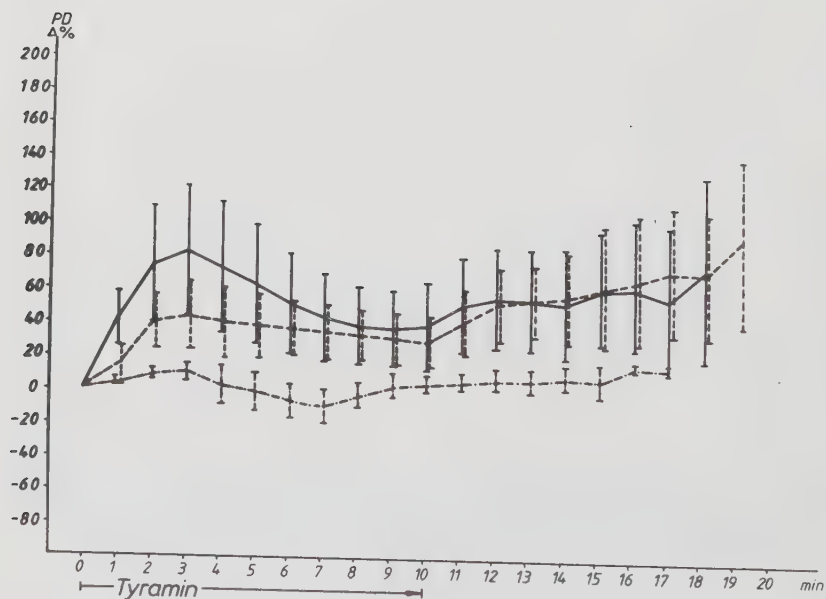


Abb. 5: Prozentuale Änderung des peripheren Widerstandes (PD) bei i.a. Tyramingabe (500 μ g/min über 10 min) für die Narkosen mit Chloralose o---o, Chloralose/Ketamin o—o und Urethan o---o in Prozent des Ausgangswertes bei Infusionsbeginn ($\Delta\% \pm S_D$)

Beim Vergleich der Meßwerte (Tab. 8) für die drei Narkoseformen zeigt sich, daß bei Chloralose-Narkose der höchste Ausgangswert des Perfusionsdrucks auftrat. Den höchsten Wert für den Perfusionsdruck ($p_{Mi_{max}}$) nach Tyramingabe wurde bei der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin erreicht. Die Änderungen der Absolutwerte sind trotz fast gleicher Ausgangswerte unterschiedlich groß. Die höchsten Werte wurden bei der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin, die niedrigsten Werte wurden bei der Urethan-Narkose erreicht. Die größte prozentuale Änderung wurde bei der Chloralose/Ketamin-Narkose beobachtet.

Narkoseformen	N	AW mm Hg	$p_{Mi_{max}}$ mm Hg	Δabs mm Hg	$\Delta \%$
Chloralose	6	95 $\pm$ 23	154 $\pm$ 34	59 $\pm$ 23	66 $\pm$ 38
Chloralose/Ketamin	6	91 $\pm$ 22	161 $\pm$ 21	70 $\pm$ 26	82 $\pm$ 39
Urethan	3	81 $\pm$ 10	90 $\pm$ 14	9 $\pm$ 4	7 $\pm$ 10

Tab. 8: Mittelwerte + S_D für den Perfusionsdruck bei i.a. Tyramingabe (500 $\mu g/min$ über 10 min) in Narkose mit Chloralose, Urethan und Chloralose/Ketamin.

N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, $p_{Mi_{max}}$ = Maximaler Mitteldruck, Δabs = Differenz zwischen AW und $p_{Mi_{max}}$, $\Delta \%$ = Druckanstieg in % des AW

Narkoseformen	AW	$p_{Mi_{max}}$	Δabs	$\Delta \%$
Chloralose- Chloralose/Ketamin	Ø	Ø	+	+
Chloralose-Urethan	Ø	+	+	+
Urethan-Chloralose/ Ketamin	Ø	+	+	+

Tab. 9: Signifikanzbestimmung zu Tab. 6 zwischen den Anästhetikagruppen für die Reaktionen des peripheren Widerstandes auf Tyramingabe (Tyramingabe wie Tab. 4)

Ø = kein signifikanter Unterschied

+ = signifikanter Unterschied, $p < 0,05$

4.2 Systemischer Blutdruck

Bei i.a. Infusion von Tyramin stieg der Systemdruck zunächst an (Abb. 6). Bei allen 3 Narkoseformen wurde der maximale Druck nach etwa 2 Minuten erreicht. Dann sank der Druck wieder ab. Die Kurven für die Chloralose- und Chloralose/Ketamin-Narkose zeigten etwa den gleichen Verlauf. Die Kurve für die Urethan-Narkose fiel bis zu der sechsten Minute etwas steiler ab und stieg dann wieder an. Nach zehn Minuten wurde die Tyramininfusion abgestellt. Zu dieser Zeit hatten alle 3 Kurven den gleichen Wert erreicht, der etwas höher lag als der Ausgangswert. Anschließend sank der Druck bei der Chloralose-Narkose auf den Ausgangswert, während er bei der Chloralose/Ketamin-Narkose unter den Ausgangswert fiel und bei der Urethan-Narkose erhöht blieb (Abb. 6).

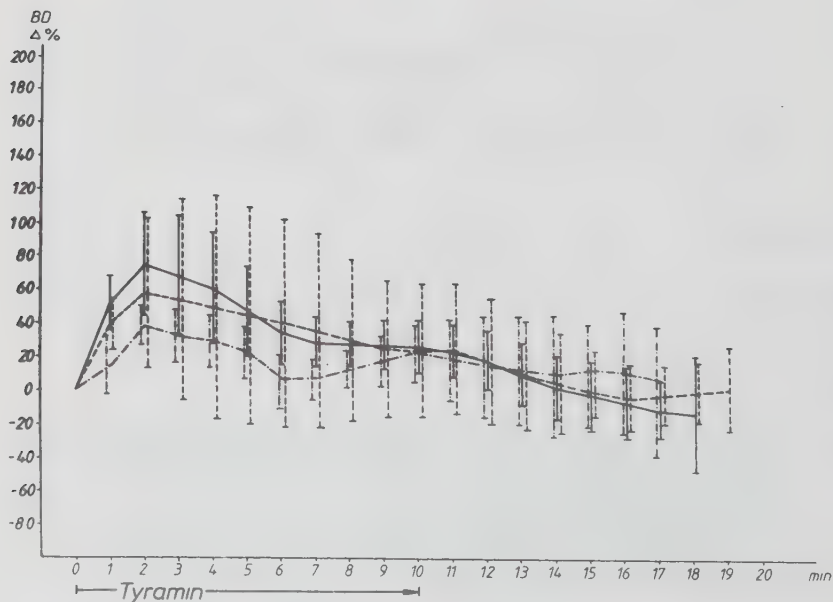


Abb. 6: Änderung des Systemdrucks (BD) bei i.a. Tyramingabe (500 μ g/min über 10 min) für die Narkosen mit Chloralose o---o, Chloralose/ketamin o—o und Urethan o---o in Prozent des Ausgangswertes bei Infusionsbeginn ($\Delta\% \pm S_D$)

Die Werte für den Systemdruck (Tab. 10) zeigen, daß bei Chloralose/Ketamin sowohl der höchste Ausgangswert, als auch nach Tyramingabe das höchste Maximum für den Druck erreicht wurde. Der geringste Druckanstieg wurde bei der Narkose mit Urethan beobachtet. Die Ausgangswerte waren bei der Chloralose/Ketamin-Narkose am höchsten, bei der Urethan-Narkose am niedrigsten.

Narkoseformen	N	AW mm Hg	pMi _{max} mm Hg	Δ abs mm Hg	Δ %
Chloralose	6	106 ± 29	157 ± 18	51 ± 21	58 ± 45
Chloralose/ Ketamin	6	116 ± 17	201 ± 12	85 ± 23	76 ± 31
Urethan	3	91 ± 22	125 ± 22	34 ± 1	38 ± 11

Tab. 10: Mittelwerte + S_D des Systemdrucks bei i.a. Tyramingabe (500 µg/min über 10 min) für die unterschiedlichen Narkosen.

N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, pMi_{max} = Maximaler Mitteldruck, Δ abs = Differenz zwischen AW und pMi_{max}, Δ % = Druckanstieg in % des AW

Narkoseformen	AW	pMi _{max}	Δ abs	Δ %
Chloralose- Chloralose/Ketamin	Ø	+	+	Ø
Chloralose-Urethan	Ø	+	+	Ø
Urethan- Chloralose/Ketamin	Ø	+	+	Ø

Tab. 11: Signifikanzbestimmung zu Tab. 6 zwischen den Anästhetikagruppen für die Reaktion des Systemdrucks auf Tyramingabe (500 µg/min über 10 min).

Ø = kein signifikanter Unterschied
+ = signifikanter Unterschied, p < 0,05

4.3 Herzfrequenz

Die Frequenz wurde bei allen drei Narkoseformen nur wenig durch Tyramin beeinflusst (Abb. 7). Bei der Chloralose- und Chloralose/Ketamin-Narkose stieg sie nur geringfügig an.

Die Werte in Tab. 12 zeigen, daß die Ausgangswerte der Herzfrequenz für alle Narkoseformen in etwa gleich waren. Die Werte für die maximale Frequenz nach Tyramin lagen dicht beieinander und waren im Vergleich zu den Ausgangswerten leicht erhöht.

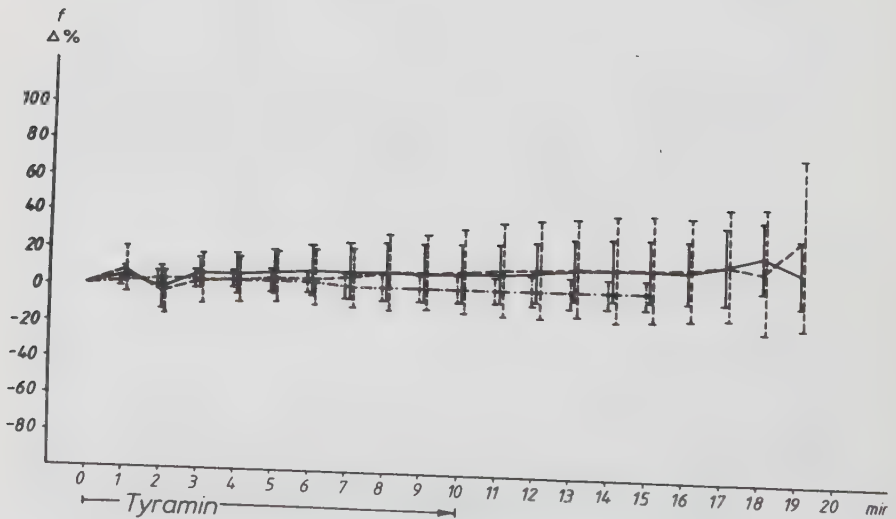


Abb. 7: Änderung der Herzfrequenz (f) bei i.a. Tyramingabe (500 $\mu\text{g}/\text{min}$ über 10 min) für die Narkosen mit Chloralose $\text{---}\circ\text{---}$, Chloralose/Ketamin $\text{---}\circ\text{---}$ und Urethan $\text{---}\circ\text{---}$ in Prozent des Ausgangswertes bei Infusionsbeginn ($\Delta\% \pm S_D$)

Narkoseformen	N	AW 1/min	$f_{\max}$ 1/min	Δabs 1/min	$\Delta \%$
Chloralose	6	284 $\pm$ 84	308 $\pm$ 43	24 $\pm$ 45	16 $\pm$ 28
Chloralose/ Ketamin	6	295 $\pm$ 56	326 $\pm$ 20	31 $\pm$ 38	13 $\pm$ 17
Urethan	2	317 $\pm$ 12	327 $\pm$ 3	10 $\pm$ 15	4 $\pm$ 5

Tab. 12: Mittelwerte $\pm S_D$ für die Frequenz bei i.a. Tyramingabe (500 $\mu\text{g}/\text{min}$ über 10 min) bei den unterschiedlichen Narkosen.

N= Anzahl der Versuche, AW= Ausgangsfrequenz, $f_{\max}$ = maximale Frequenz, Δabs = Differenz zwischen AW und $f_{\max}$,

$\Delta \%$ = Frequenzanstieg in % des AW.

($f_{\max}$ und Δabs sind in Schlägen pro Minute angegeben).

5. Tyraminreaktionen

bei Gabe von Tyramin nach Applikation von Noradrenalin.

5.1 Peripherer Widerstand

Wurde Tyramin nach vorheriger Gabe von Noradrenalin infundiert, so kam es zu einem steilen Anstieg des Perfusionsdruckes (Abb. 8). Der maximale Druck wurde bei Chloralose- und Chloralose/Ketamin-Narkose nach etwa 1 Minute, bei Urethan-Narkose nach etwa 2 Minuten erreicht. Danach sanken bei allen drei Narkosen die Meßwerte bis zur zehnten Minute ab, ohne daß der Ausgangswert erreicht wurde. Nach der zehnten Minute wurde die Tyramininfusion beendet. Im Anschluß daran stieg der Perfusionsdruck wieder leicht an.

Vergleicht man die Kurven der Tyraminapplikationen nach Vorbehandlung mit Noradrenalin (Abb. 8), mit denen der Tyramingabe ohne Vorbehandlung (Abb. 5), so zeigt sich ein ähnlicher Kurvenverlauf während der Tyramingabe. Für die beiden Narkoseformen Chloralose und Chloralose/Ketamin verlaufen die Kurven dicht nebeneinander. Anders als bei der Versuchsreihe ohne vorherige Gabe von Noradrenalin, bei der die Kurve für die Urethan-Narkose unterhalb der anderen beiden Narkoseformen lag, liegt die Kurve für die Urethan-Narkose nun oberhalb der beiden anderen. Ein wesentlicher Unterschied wurde auch nach Ende

der Tyramingabe deutlich: Bei den Tieren, die mit Noradrenalin vorbehandelt waren, stieg der Perfusionsdruck nach Ende der Tyraminfusion nicht mehr so stark an, wie bei Tyramingabe ohne Vorbehandlung.

Die Werte der Tabelle 13 zeigen, daß bei der Chloralose- und der Chloralose/Ketamin-Narkose die Ausgangswerte fast gleich waren, aber höher lagen, als bei der Urethan-Narkose. Die Druckmaxima waren bei der Urethan-Narkose am größten, bei der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin am niedrigsten. Die Werte für den absoluten und relativen Druckanstieg (Δ_{abs} und $\Delta\%$) waren bei der Kombinationsnarkose etwas niedriger als bei den anderen Narkoseformen.

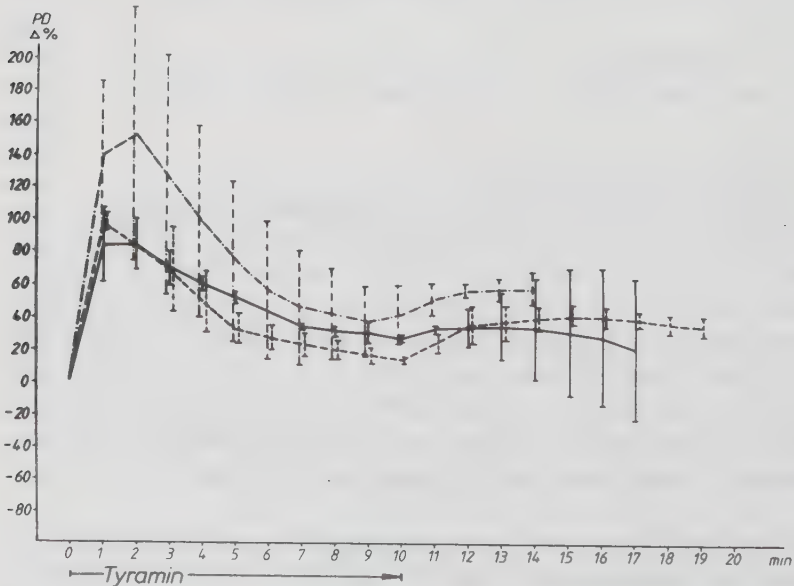


Abb. 8: Änderung des peripheren Widerstandes (PD) bei den Narkosen mit Chloralose o---o, Chloralose/Ketamin o—o und Urethan o---o in Prozent des Ausgangswertes ($\Delta\% \pm S_D$). Tyramin ($500 \mu\text{g}/\text{min}$ über 10 min) wurde nach der Noradrenalingabe ($3 \times 2,5 \mu\text{g}/\text{min}$ im Durchschnitt etwa 3 min lang) infundiert.

Vergleicht man die Wirkung von Tyramin nach Noradrenalinvorbehandlung (Tab. 13) mit der Wirkung von Tyramin ohne Vorbehandlung (Tab. 8), so zeigt sich, daß bei den Versuchen mit Vorbehandlung die Ausgangswerte des Perfusionsdrucks etwas höher lagen. Bei der Versuchsreihe ohne Vorbehandlung mit Noradrenalin wurde bei Chloralose der höchste Ausgangswert und bei der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin der größte maximale Druckanstieg beobachtet. Bei der Versuchsreihe mit Vorbehandlung mit Noradrenalin zeigte die Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin den höchsten Ausgangswert und die Urethan-Narkose den höchsten maximalen Druckanstieg. In der Narkose mit Urethan war der Δ abs-Wert bei Tyramingabe nach Vorbehandlung mit Noradrenalin (Tab. 14) viel größer als bei Tyramingabe ohne Vorbehandlung (Tab. 8).

Narkoseformen	N	AW mm Hg	pMi _{max} mm Hg	Δ abs mm Hg	$\Delta\%$
Chloralose	2	106	211	105	99
Chloralose/Ketamin	2	108	182	74	85
Urethan	2	88	220	132	153

Tab. 13: Mittelwerte für die Reaktion des Perfusionsdruckes auf Gabe von Tyramin (500µg/min über 10 min) (i.a. Tyramingabe nach dreimaliger Infusion von Noradrenalin).

N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, pMi_{max} = Maximaler Mitteldruck, Δ abs = Differenz zwischen AW und pMi_{max}, $\Delta\%$ = Druckanstieg in % des AW

5.2 Systemischer Blutdruck

Bei allen drei Narkoseformen stieg der systemische Blutdruck bei Gabe von Tyramin nach Applikation von Noradrenalin steil an (Abb. 9). Das Druckmaximum wurde bei der Chloralose und Chloralose/Ketamin-Narkose nach etwa 2 Minuten, bei der Urethan-Narkose nach etwa 3 Minuten erreicht. Danach sanken in allen drei Narkosen die Meßwerte wieder. Bei der Chloralose-Narkose zeigt die Kurve nach der neunten Minute eine Wende. Sie stieg 2 Minuten

lang wieder etwas an und fiel dann wieder ab. Nach dem Ende der Tyramininfusion sank der Druck bei allen drei Narkoseformen weiter ab, wobei die beiden Narkoseformen Chloralose/Ketamin und Urethan den Ausgangswert fast erreichten. Beim Vergleich der beiden Versuchsabläufe blieb bei den nicht mit Noradrenalin vorbehandelten Tieren (Abb. 6) als auch bei den mit Noradrenalin vorbehandelten Tieren (Abb. 9) der Druck bei der Chloralose/Ketamin-Narkose zwischen der siebten und der zehnten Minute konstant.

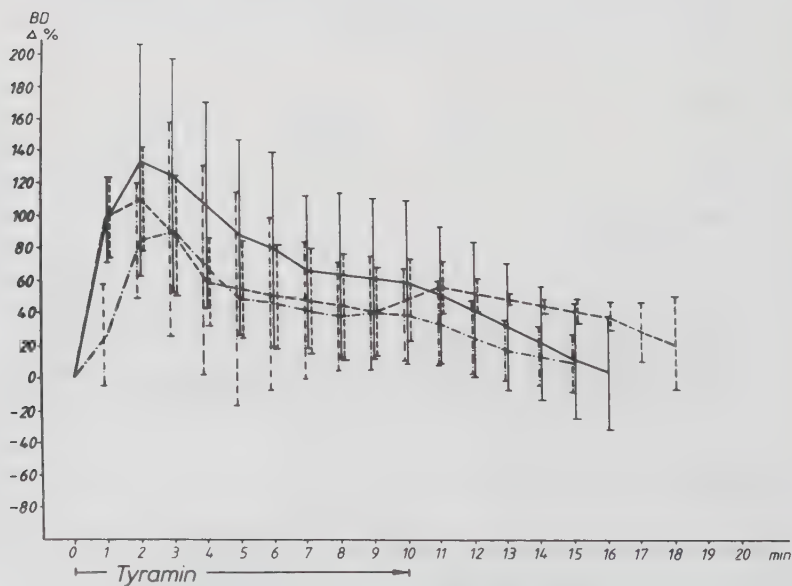


Abb. 9: Änderung des Systemdrucks (BD) bei den Narkosen mit Chloralose o---o, Chloralose/Ketamin o—o und Urethan o---o in Prozent des Ausgangswertes ($\Delta\% + S_D$). Tyramin ($500 \mu\text{g}/\text{min}$ über 10 min) wurde nach Noradrenalingabe ($3 \times 2,5 \mu\text{g}/\text{min}$ im Durchschnitt etwa 3 min lang) infundiert.

Die Werte der Tabelle 14 zeigen, daß der Systemdruck unter der Kombinationsnarkose mit Chloralose/Ketamin den höchsten Ausgangswert und das höchste Druckmaximum erreichte. Der Unterschied Chloralose- und Urethan-Narkose war beim Ausgangswert nicht sehr groß, auch die Werte für den maximalen Druck sind bei der Chloralose- und der Urethan-Narkose nicht sehr unterschiedlich. Der absolute Druckanstieg ist bei der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin etwas größer als bei den beiden anderen Narkoseformen. Vergleicht man die Werte von Tieren, die mit Noradrenalin vorbehandelt wurden (Tab. 14), mit den Werten von Tieren, bei denen nur Tyramin infundiert wurde (Tab. 10), so zeigt sich, daß bei Chloralose/Ketamin-Narkose in beiden Fällen der größte Ausgangswert und das höchste Druckmaximum erreicht wurde. Der absolute Druckanstieg ist für alle drei Narkoseformen bei Tyramingabe mit Vorbehandlung durch Noradrenalin größer als bei Tyramingabe ohne Vorbehandlung.

Narkoseformen	N	AW mm Hg	pMi _{max} mm Hg	Δabs mm Hg	Δ%
Chloralose	2	73	169	96	111
Chloralose/ Ketamin	2	94	207	113	134
Urethan	2	83	155	72	91

Tab. 14: Mittelwerte für die Reaktion des Systemdrucks auf Gabe von Tyramin (500 µg/min über 10 min) (i.a. Tyramingabe nach dreimaliger Infusion von Noradrenalin).

N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, pMi_{max} = Maximaler Mitteldruck, Δabs = Differenz zwischen AW und pMi_{max}, Δ% = Druckanstieg in % des AW

5.3 Herzfrequenz

Bei der Narkose mit Chloralose/Ketamin bewirkte die Tyramininfusion nur einen leichten Anstieg der Frequenz, die ihr Maximum nach etwa 8 Minuten erreicht hatte. Bei der Urethan-Narkose kam es durch die Tyramininfusion bis zur dritten Minute zu einem steilen Anstieg der Herzfrequenz, die dann auf diesen erhöhten Niveau blieb. Nach dem Abschalten der Tyramininfusion war bei keiner der beiden Narkosen eine Änderung der Frequenz zu erkennen (Abb. 10).

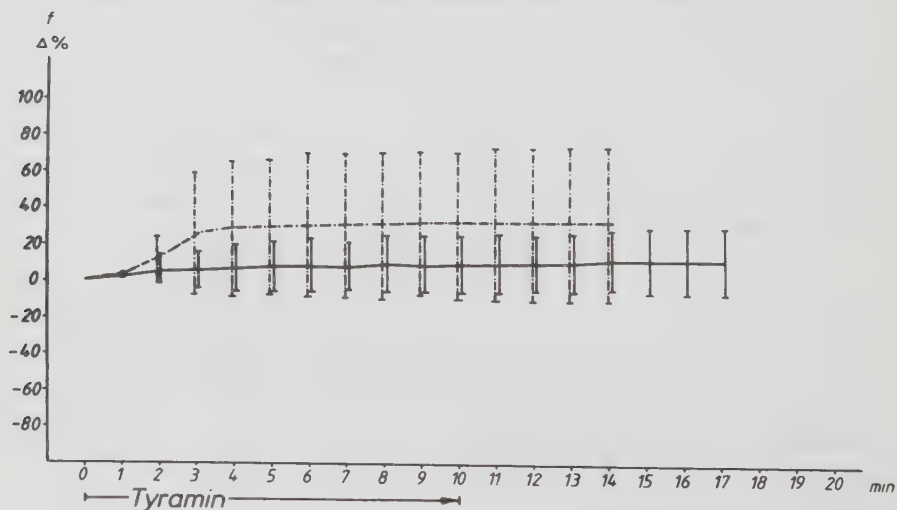


Abb. 10: Änderung der Herzfrequenz (f) bei den Narkosen mit Chloralose/Ketamin $\circ$ — $\circ$ und Urethan $\circ$ -.- $\circ$ in Prozent des Ausgangswertes ($\Delta\% + S_D$) Tyramin ($500 \mu\text{g}/\text{min}$ über 10 min) wurde nach Noradrenalingabe ($3 \times 2,5 \mu\text{g}/\text{min}$ im Durchschnitt etwa 3 min lang) infundiert.

Vergleicht man die Kurven der Versuche mit Vorbehandlung durch Noradrenalin (Abb. 10) mit jenen bei alleiniger Tyramingabe (Abb. 7), so zeigt sich, daß in beiden Versuchen mit der Chloralose/Ketamin-Narkose nur ein geringer Frequenzanstieg durch Tyramin ausgelöst wurde. Bei der Urethan-Narkose kam es ohne Vorbehandlung mit Noradrenalin zu keiner Frequenzänderung, mit Vorbehandlung stieg die Frequenz deutlich an (Abb. 10).

Die Ausgangswerte der Herzfrequenz und auch das Ausmaß des Frequenzanstiegs waren bei den mit Noradrenalin vorbehandelten (Tab. 15) und bei den nicht mit Noradrenalin vorbehandelten Tieren (Tab. 12) bei der Chloralose/Ketamin-Narkose identisch. Bei Urethan-Narkose lagen die Ausgangswerte bei den mit Noradrenalin vorbehandelten Tieren niedriger als bei den nicht mit Noradrenalin vorbehandelten Tieren. Der Frequenzanstieg war bei mit Noradrenalin vorbehandelten Tieren höher als bei den nicht mit Noradrenalin vorbehandelten Tieren.

Narkoseformen	N	AW 1/min	$f_{\max}$ 1/min	Δ abs 1/min	Δ %
Chloralose	1	79	181	102	131
Chloralose/Ketamin	2	292	324	32	12
Urethan	2	288	358	70	32

Tab. 15: Absolute Werte für die Reaktion der Frequenz auf Gabe von Tyramin (500 μ g/min über 10 min) nach dreimaliger Applikation von Noradrenalin.

N= Anzahl der Versuche, AW= Ausgangsfrequenz, $f_{\max}$ = maximale Frequenz, Δ abs= Differenz zwischen AW und $f_{\max}$, Δ % = Frequenzanstieg in % des AW.
($f_{\max}$ und Δ abs sind in Schlägen pro Minute angegeben).

6. Reaktion auf Gabe von Noradrenalin ohne Tyraminvorbehandlung

Durch die Vorbehandlung mit Noradrenalin sollten die möglicherweise während der Narkose entleerten Noradrenalin-Speicher wieder aufgefüllt werden. Bei diesen Versuchen wurde den Ratten dreimal hintereinander jeweils drei Minuten lang Noradrenalin appliziert. Pro Minute wurden 2,5 μ g Noradrenalin i.a. gegeben. Hatten der Perfusionsdruck und der Systemdruck ihr Maximum erreicht, wurde die Infusion beendet. Die folgende Infusion wurde frühestens nach 5 min. begonnen.

6.1 Peripherer Widerstand

Die Ausgangswerte lagen nicht allzuweit auseinander (Tab. 16). Obwohl der Ausgangswert bei Chloralose/Ketamin-Narkose etwas niedriger lag als bei der Mononarkose mit Chloralose, stieg der Druck bei dieser Kombinationsnarkose höher an als bei der Chloralose-Narkose. Der maximal erreichte Druck bei Urethan-Narkose lag wesentlich niedriger als bei den anderen beiden Narkoseformen.

Narkoseformen	N	AW mm Hg	pMi _{max} mm Hg	Δ abs mm Hg	Δ %
Chloralose	2	100	263	163	115
Chloralose/Ketamin	2	96	288	192	204
Urethan	2	88	189	101	115

Tab. 16: Absolute Werte für die Reaktionen des Perfusionsdruckes auf Gabe von Noradrenalin (2,5 µg/min ohne Vorbehandlung mit Tyramin).

N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, pMi_{max} = Maximaler Mitteldruck, Δabs = Differenz zwischen AW und pMi_{max}, Δ% = Druckanstieg in % des AW

6.2 Systemischer Blutdruck

Bei den Versuchen mit Noradrenalin war der Ausgangswert des Systemdrucks bei Narkose mit Chloralose/Ketamin am höchsten, bei der Chloralose-Narkose am niedrigsten (Tab. 17).

Der größte Druckanstieg wurde von Noradrenalin in Chloralose/Ketamin-Narkose bewirkt. Die Druckanstiege bei den beiden anderen Narkoseformen Chloralose und Urethan waren trotz unterschiedlichem Ausgangswert fast identisch und waren geringer als unter Chloralose-Ketamin. Für die Chloralose- und Chloralose/Ketamin-Narkose lagen die Änderungen der Absolutwerte nahe beieinander, während die Werte bei der Urethan-Narkose ungefähr halb so groß waren. Die prozentualen Änderungen waren bei der Chloralose-Narkose am größten, bei der

Urethan-Narkose am niedrigsten und sie verhielten sich zueinander: Urethan: Chloralose/Ketamin: Chloralose wie 1:2:3 (Tab. 17).

Narkoseformen	N	AW mm Hg	$p_{\text{Mi}}^{\text{max}}$ mm Hg	Δabs mm Hg	$\Delta \%$
Chloralose	2	77	131	54	76
Chloralose/Ketamin	2	116	180	64	55
Urethan	2	107	130	23	25

Tab. 17: Absolute Werte für die Reaktionen des Systemdrucks auf die Gabe von Noradrenalin.
N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, $p_{\text{Mi}}^{\text{max}}$ = Maximaler Mitteldruck, Δabs = Differenz zwischen AW und $p_{\text{Mi}}^{\text{max}}$, $\Delta \%$ = Druckanstieg in % des AW

6.3 Herzfrequenz

Der höchste Ausgangswert der Herzfrequenz wurde bei der Urethan-Narkose, der niedrigste Ausgangswert bei der Chloralose-Narkose beobachtet (Tab. 18). Der absolut und relativ stärkste Anstieg der Herzfrequenz wurde nach Gabe von Noradrenalin bei der Chloralose-Narkose beobachtet. Wesentlich geringer war der Effekt bei Urethan- und bei Chloralose/Ketamin-Narkose.

Narkoseformen	N	AW 1/min	$f_{\text{Mi}}^{\text{max}}$ 1/min	Δabs	$\Delta \%$
Chloralose	1	279	335	56	21
Chloralose/Ketamin	2	315	320	5	2
Urethan	2	345	365	20	7

Tab. 18: Absolute Werte für die Reaktion der Herzfrequenz auf die Gabe von Noradrenalin.
N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, $f_{\text{Mi}}^{\text{max}}$ = Maximaler Mitteldruck, Δabs = Differenz zwischen AW und $f_{\text{Mi}}^{\text{max}}$, $\Delta \%$ = Druckanstieg in % des AW

7. Noradrenalinreaktionen bei Gabe von Noradrenalin nach der Applikation von Tyramin

Bei diesen Versuchen wurde Noradrenalin 5 min nach der Applikation von Tyramin gegeben. Noradrenalin wurde dreimal hintereinander im Abstand von 5 min jeweils etwa 3 min lang gegeben. Pro Minute wurden 2,5 μg Noradrenalin appliziert.

7.1 Peripherer Widerstand

Die Ausgangswerte, die Druckmaxima, die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen lagen bei den beiden Narkoseformen Chloralose und Chloralose/Ketamin jeweils dicht beieinander. Die gleichen Parameter lagen bei der Urethan-Narkose wesentlich niedriger (Tab. 19). Den höchsten Ausgangswert und das höchste Maximum des Perfusionsdrucks erreichte die Chloralose-Narkose. Der Vergleich der Noradrenalinreaktionen mit (Tab. 19) und ohne (Tab. 16) Vorbehandlung durch Tyramin zeigte, daß nur die Ausgangswerte für Urethan-Narkose und die höchsten Maxima und die Änderungen der Absolutwerte der beiden Narkosen Chloralose und Chloralose/Ketamin sich nicht wesentlich unterscheiden. Die Ausgangswerte der Noradrenalinreaktionen mit (Tab. 19) Vorbehandlung mit Tyramin lagen bei der Chloralose- und Chloralose/Ketamin-Narkose wesentlich höher, als bei der Versuchsreihe ohne (Tab. 16) Vorbehandlung mit Tyramin. Die Maxima des Perfusionsdrucks, die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen für die Urethan-Narkose lagen bei den mit Tyramin vorbehandelten Tieren (Tab. 19) niedriger als bei den ohne Tyramin vorbehandelten Tieren (Tab. 16).

Narkoseformen	N	AW	pMi _{max}	Δ abs	Δ %
		mm Hg	mm Hg	mm Hg	
Chloralose	6	151 ± 25	297 ± 26	146 ± 15	100 ± 22
Chloralose/Ketamin	6	130 ± 34	290 ± 29	160 ± 14	131 ± 35
Urethan	2	81	118	37	47

Tab. 19: Absolute Werte für die Reaktion des Perfusionsdrucks auf Gabe von Noradrenalin (2,5 µg/min). Noradrenalin wurde 5 min nach der Applikation von Tyramin dreimal im Abstand von jeweils 5 min gegeben.

N= Zahl der Versuche, AW= Ausgangswert, pMi_{max} = Maximaler Mitteldruck, Δabs= Differenz zwischen AW und pMi_{max}, Δ%= Druckerhöhung in % des AW

7.2 Systemischer Blutdruck

Die Ausgangswerte, die Druckmaxima sowie die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen lagen bei den beiden Narkoseformen Chloralose und Chloralose/Ketamin mit Noradrenalingabe nach Vorbehandlung mit Tyramin nicht zu weit auseinander. Obwohl die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen für die Urethan-Narkose den anderen beiden Narkoseformen sehr ähnelten, lagen jedoch die Ausgangswerte und die maximalen Drucke weit unterhalb der gleichen Parameter der anderen beiden Narkosen (Tab. 20). Narkose mit Chloralose erreichte den größten Ausgangswert und die Narkose mit Chloralose/Ketamin den höchsten Maximaldruck. Der Ausgangswert lag bei Noradrenalingabe für Chloralose/Ketamin- und Urethan-Narkose mit Tyraminvorbehandlung (Tab. 20) niedriger, (für Chloralose-Narkose höher) als ohne (Tab. 17) Vorbehandlung durch Tyramin. Die Druckmaxima bei der Chloralose/Ketamin- und der Urethan-Narkose mit Tyraminvorbehandlung (Tab. 20) lagen ebenfalls niedriger (für die Chloralose-Narkose waren die Werte in etwa gleich) als ohne (Tab. 17) Vorbehandlung durch Tyramin.

Bei der Mononarkose mit Chloralose waren in den Versuchen mit Noradrenalingabe ohne Tyraminvorbehandlung (Tab. 17) die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen etwa doppelt so groß wie bei den Versuchen mit Vorbehandlung durch Tyramin (Tab. 20). Die beiden anderen Narkoseformen Chloralose/Ketamin und Urethan zeigten für Δ_{abs} und $\Delta\%$ jeweils in etwa gleiche Werte.

Narkoseformen	N	AW	pMi_{max}	Δ_{abs}	$\Delta\%$
		mm Hg	mm Hg	mm Hg	
Chloralose	6	102 $\pm$ 21	133 $\pm$ 16	31 $\pm$ 10	32 $\pm$ 19
Chloralose/Ketamin	6	94 $\pm$ 24	135 $\pm$ 31	41 $\pm$ 12	46 $\pm$ 11
Urethan	2	62	88	26	49

Tab. 20: Absolute Werte für die Reaktion des Systemischen Blutdrucks auf Gabe von Noradrenalin (2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$). Noradrenalin wurde 5 min. nach der Applikation von Tyramin dreimal im Abstand von jeweils 5 min. gegeben.

N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, pMi_{max} = Maximaler Mitteldruck, Δ_{abs} = Differenz zwischen AW und pMi_{max} , $\Delta\%$ = Druckanstieg in % des AW

7.3 Herzfrequenz

Die Ausgangsfrequenzen und die maximal-erreichten Frequenzen bei allen drei Narkoseformen, sowie die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen bei der Narkose mit Chloralose und Chloralose/Ketamin lagen dicht beieinander (Tab. 21). Bei der Urethan-Narkose lagen die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen etwa viermal höher als bei den anderen beiden Narkoseformen. Den höchsten Ausgangswert erreichte Chloralose/Ketamin-Narkose, die höchsten Werte erreichte die Urethan-Narkose. Die Ausgangsfrequenz und die maximale Frequenz lagen bei Noradrenalingabe für die jeweilige

Narkoseform mit (Tab. 21) und ohne (Tab. 18) Vorbehandlung durch Tyramin nahe beieinander. Bei der Narkose mit Chloralose/Ketamin und bei der Narkose mit Urethan waren in den Versuchen mit Noradrenalingabe durch Tyraminvorbehandlung (Tab. 21) die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen etwa doppelt so groß wie bei Versuchen ohne Vorbehandlung durch Tyramin (Tab. 18). Bei der Choralose-Narkose waren in den Versuchen mit Noradrenalingabe durch Tyraminvorbehandlung (Tab. 21) die Änderungen der Absolutwerte und die prozentualen Änderungen etwa viermal niedriger als bei den Versuchen ohne Vorbehandlung durch Tyramin (Tab. 18).

Narkoseformen	N	AW 1/mm	pMi _{max} 1/min	Δ abs 1/mm	Δ %
Chloralose	6	308 $\pm$ 53	321 $\pm$ 36	13 $\pm$ 20	5 $\pm$ 9
Chloralose/Ketamin	6	314 $\pm$ 17	327 $\pm$ 17	13 $\pm$ 10	4 $\pm$ 3
Urethan	1	296	342	46	16

Tab. 21: Werte für die Reaktion der Frequenz auf Gabe von Noradrenalin (2,5 µg/min). Noradrenalin wurde 5 min. nach der Applikation von Tyramin dreimal im Abstand von jeweils 5 min. gegeben. N = Zahl der Versuche, AW = Ausgangswert, pMi_{max} = Maximaler Mitteldruck, Δ abs = Differenz zwischen AW und pMi_{max}, Δ % = Druckanstieg in % des AW

IV. DISKUSSION

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, eine längerdauernde, durch injizierbare Pharmaka bewirkte Narkose zu finden, welche die Kreislaufparameter möglichst gering verändert. Bei den häufig zur Narkose angewendeten Barbituraten werden teilweise erhebliche Änderungen des Blutdrucks beobachtet. So wurde bei der Pentobarbitalnarkose sowohl bei intravenöser, als auch bei intraperitonealer Gabe ein erheblicher Blutdruckabfall gefunden (41, 43, 11, 13). Nielsen (31) konnte dagegen bei Pentobarbital keine wesentliche Änderung des Blutdrucks beobachten. Auch eine Depression der Kontraktilität des Rattenherzens durch Barbiturate wurde beschrieben (36).

Das Narkotikum Ketamin ist seit einigen Jahren in der Anästhesie des Menschen eingeführt und zeichnet sich vor allem durch seine starke analgetische Wirksamkeit aus. Die Wirkung des Ketamins auf das kardiovaskuläre System scheint speciesspezifisch zu sein (24, 2). Am häufigsten wurde eine Blutdruckerhöhung beobachtet. Bei Ratten fand Brenzenoff (11) nach einer i.p. Injektion von Ketamin einen vorübergehenden Blutdruckanstieg.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen wird relativ häufig eine Kombinationsnarkose von Chloralose und Urethan angewandt (25).

Die Wirkung von Chloralose auf den Blutdruck wurde von verschiedenen Autoren an unterschiedlichen Tierspezies untersucht. Brendel et al. (10) fanden am Hund, daß in Chloralosenarkose die Blutdruckamplitude geringfügig abnahm. Greisheimer (20) und Cox (15) stellten fest, daß bei Hunden in Chloralosenarkose der Blutdruck leicht anstieg. Bass und Buckley (6) fanden hinwiederum bei Beginn der Chloralosenarkose an Hunden einen relativ starken Anstieg des Blutdrucks. Auch an Katzen wurde ein relativ starker Anstieg des Blutdrucks, um 40 - 90 mm HG gefunden (42).

Bei Kaninchen bewirkte eine Narkose mit einem Gemisch von Chloralose und Urethan einen geringfügigen Abfall des Blutdrucks um etwa 10 % des Ausgangswertes (25). Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Chloralose, abgesehen vom Narkosebeginn bei diesen Tierspezies, einen relativ geringen Einfluß auf die Höhe des Blutdrucks hat. Über die Wirkung von Chloralose auf den Blutdruck von Ratten liegen keine Befunde vor.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse bei Mononarkose mit Chloralose und Urethan und bei der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin werden einerseits miteinander verglichen, andererseits werden zur Bewertung der verschiedenen Narkoseformen auch die Ergebnisse der Dissertationsarbeit Müller (29) über Pentobarbital, Ketamin und die Mischnarkose Pentobarbital/Ketamin herangezogen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Chloralose bei Ratten wahrscheinlich einen geringen blutdrucksenkenden Effekt hat. Wenn man den Blutdruck von den mit Chloralose behandelten Tieren bei unseren Versuchen (Tab. 4: $98,6 \pm 28,3$ mm Hg) mit den in der Literatur angegebenen Blutdruckwerten nicht narkotisiertes Tiere vergleicht (Tab. 3: $120 \pm 27,6$ mm Hg), so zeigt dies, daß Chloralose einen geringen blutdrucksenkenden Effekt hat. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, daß Ratten aus unterschiedlichen Stämmen miteinander verglichen werden.

Für die Wirkung von Chloralose auf die Herzfrequenz liegen nur wenige Befunde vor. Nach Brendel (10) führt Chloralose-Narkose bei Hunden sowohl zu einer geringen Senkung als auch zu einer geringen Erhöhung der Herzfrequenz. Dies wurde auch von Korner et al. (25) bestätigt. Andere Autoren, z.B. Bass und Buckley (6) sowie Alvarez-Buylla (1), fanden einen Anstieg der Pulsfrequenz, die im Versuchsverlauf weiter zunahm. Diese Versuche wurden an Katzen und Hunden durchgeführt. Die Ergebnisse von Page et al. (33), die mit einem Gemisch aus Chloralose und Urethan gefunden wurden, konnten für die unterschiedlichen Resultate eine Erklärung anbieten: In flacher Narkose fanden die Autoren eine geringfügig abfallende Herzfrequenz, bei tief narkotisierten Tieren stieg dagegen die Herzfrequenz an.

Somit scheint der Effekt der Chloralose in Bezug auf die Herzfrequenz von der Tiefe der Narkose abzuhängen.

Über die Wirkung von Chloralose auf die Herzfrequenz von Ratten liegen keine Literaturbefunde vor. In unseren Versuchen (Tab. 6) stellten wir im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Normalwerten (Tab. 5) eine niedrigere Herzfrequenz fest. Demnach scheint die Chloralose in unseren Versuchen zu einer Abnahme der Herzfrequenz zu führen. Die von uns gewählte Dosierung von Chloralose führte zu einer relativ flachen Narkose der Tiere. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Page (33) überein.

Zusammengefaßt läßt sich also feststellen, daß unter der Wirkung von Chloralose bei Ratten sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz abfällt.

Für die Wirkung der Chloralose scheinen eine Verminderung der Kontraktilität des Herzens (Bass und Buckley, 6) und eine Zunahme der Erregbarkeit des zentralen Kreislaufzentrums, aber keine direkte Gefäßwirkung verantwortlich zu sein. Wahrscheinlich werden die Effekte von Chloralose auf die Pulsfrequenz und den Blutdruck durch eine Erregung des Kreislaufzentrums im ZNS hervorgerufen. Dies zeigen die Ergebnisse von Cox (15), bei denen eine Verstärkung der Reflexe, welche die Herzfrequenz kontrollieren, gefunden wurde. Eine direkte Wirkung von Chloralose auf die Gefäßmuskulatur konnte von Cox ausgeschlossen werden.

Im Vergleich zu den Wirkungen einer Narkose allein mit Chloralose waren die Wirkung einer gemischten Narkose mit Chloralose/Ketamin geringer. Die Herzfrequenz war zwar mit etwa 300 Schlägen pro Minute (Tab. 6) noch deutlich unter dem Normalwert der Herzfrequenz von wachen Ratten (Tab. 5), der Blutdruck entsprach aber unter diesen Bedingungen mit einem Mittelwert von 119 mm Hg (Tab. 4) recht genau dem in der Literatur angegebenen Normalwert von 120 mm Hg (Tab. 3).

Damit scheint also die Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin deutliche Vorteile gegenüber der Gabe von Chloralose allein zu haben. Ein zusätzlicher Vorteil besteht darin, daß die Narkosewirkung schneller eintritt.

Ketamin gehört, ähnlich wie Chloralose, zu den "untypischen" Narkotika. Untypisch sind diese Narkotika deshalb, weil sie beide unter anderem auch zentral erregende Wirkungen haben.

Im Vergleich zur Narkose mit Ketamin als Monopharmakon, bei der unter den gleichen Versuchsbedingungen ein höherer Blutdruck als bei wachen Tieren (29, S. 10, Tab. 4) gefunden wurde, ist der Blutdruck bei der Kombinationsnarkose mit Chloralose und Ketamin normal (Tab. 4). Bei der Wirkung auf die Herzfrequenz ergab sich kein nennenswerter Unterschied zwischen Mononarkose mit Chloralose und Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin. Nach diesen Ergebnissen sieht es so aus, als ob der leichte blutdrucksenkende Effekt von Chloralose und der leichte blutdrucksteigernde Effekt von Ketamin sich bei Kombinationen beider Pharmaka ausgleichen.

Urethan dient in der Regel als Lösungsvermittler für die schlecht wasserlösliche Chloralose. Diese Kombination wird häufig bei Versuchen an Hunden angewandt. Das Narkotikum Urethan ist relativ selten als Monopharmakon zur Narkose angewandt worden. Urethan als Mononarkotikum soll ein nützliches Narkosemittel für Kaninchen und Ratten sein (40). Über die Wirkung von Urethan liegen allerdings relativ wenig Befunde vor. Schon im Jahre 1885 fand Schmiedeberg (32), daß Urethan relativ schnell eine tiefe Narkose hervorruft und Kreislauf und Atmung verhältnismäßig gering beeinflußt. Auch in unseren Versuchen war der Einfluß von Urethan auf den Blutdruck relativ gering. Der Blutdruck der mit Urethan behandelten Tiere war vergleichbar mit dem Blutdruck der Tiere, die mit Chloralose behandelt waren. Die in Urethannarkose gemessene Herzfrequenz war höher als bei den anderen Narkoseformen und erreichte annähernd die Werte von wachen Ratten (Tab. 5 und 6). Im Vergleich zur Chloralose- und Chloralose/Ketamin-Narkose wurde eine ausreichende Narkosetiefe mit Urethan am schnellsten erreicht.

Die relativ geringen Änderungen der Kreislaufgrößen unter Urethan täuschen jedoch darüber hinweg, daß Urethan erhebliche Veränderungen der Kreislaufreaktivität bewirkt. Dies wird weiter unten besprochen.

Es ist allgemein akzeptiert, daß gasförmige Narkotika, wie z.B. Äther, Chloroform u.a., die Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark stimulieren. Dies wurde auch für injizierbare Narkotika, wie z.B. Urethan, gezeigt (40). Auch unter Gabe von Ketamin wurde ein Anstieg der Katecholaminkonzentration im Blut beobachtet, möglicherweise durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (22, 27, 28, 44). Auch bei Chloralose werden Einflüsse auf das sympathische Nervensystem vermutet. Bei den initialen kardiovaskulären Effekten der Chloralose scheinen Katecholamine eine Rolle zu spielen (14).

Wenn die Narkotika einen nennenswerten Einfluß auf das sympathische Nervensystem, d.h. auch auf die peripheren Nervenendigungen und die Katecholaminspeicher in diesen haben, so sollte sich dies in einem Einfluß auf die Tyraminreaktion zeigen. Tyramin setzt aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks und auch aus den sympathischen Nervenendigungen Katecholamine frei (37). Die Menge des durch Tyramin freigesetzten Noradrenalins entspricht der aufgenommenen Menge Tyramin (38). Noradrenalin wird in mindestens zwei Pools gespeichert. Einer dieser Speicher wird durch relativ geringe Konzentration von Tyramin entleert. Höhere Dosen von Tyramin verdrängen Katecholamine wahrscheinlich auch aus dem zweiten Speicher (4). Nach Neff et al (30) hat Tyramin aber keine Selektivität für bestimmte Speicher.

Zur Feststellung, ob die verschiedenen Narkotika die Menge der gespeicherten Katecholamine im sympathischen Nervengewebe beeinflusst, mußte das ganze in den Speichervesikeln enthaltene Noradrenalin bzw. Adrenalin freigesetzt werden. Bei unseren Versuchen gaben wir deshalb Tyramin in der sehr hohen Dosis (500 µg/min) 10 Minuten lang i.a.. Damit wurde eine akute und weitgehend vollständige Entleerung der Katecholaminspeicher erreicht.

Bei der Mononarkose mit Chloralose und der Mischnarkose mit Chloralose und Ketamin stieg der Perfusionsdruck nach Tyramingabe deutlich an (Tab. 8), der Unterschied zwischen den Narkoseformen ist allerdings nicht signifikant. Die Erhöhung des Perfusionsdrucks ist etwa gleich stark wie unter der Mononarkose mit Ketamin bzw. Pentobarbital und bei der Mischnarkose Pentobarbital/Ketamin ((29), Seite 18, Tab. 8). Von diesen Befunden weicht deutlich das Ergebnis mit Urethan ab. Unter dem Einfluß von Urethan ist die Erhöhung des peripheren Widerstandes sehr stark vermindert (Tab. 8).

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen also, daß die Injektionsnarkotika Ketamin und Chloralose allein bzw. in Kombination mit Ketamin keinen nennenswerten Einfluß auf das Speicherverhalten des sympathischen Nervensystems an den Gefäßen der hinteren Extremität der Ratten haben. Gleiches gilt für die mit der gleichen Methode untersuchten Wirkungen von Pentobarbital (29). Eine große Ausnahme ist das Urethan. Der bei der Gabe von Urethan beobachtete antisymphathikotone Effekt kann entweder darauf beruhen, daß die Katecholaminspeicher durch Urethan entleert worden sind, also auf einem präsynaptischen Angriffspunkt, oder darauf, daß freigesetzte Katecholamine postsynaptisch nicht mehr wirken können. Um diese Frage zu klären, haben wir Noradrenalin während der Urethan-Narkose i.a. appliziert und die Änderung des Perfusionsdrucks gemessen. Im Vergleich dazu wurden die gleichen Untersuchungen während der Chloralose und der Kombinationsnarkose Chloralose/Ketamin durchgeführt. Es zeigte sich, daß unter der Urethan-Narkose die Wirksamkeit der Noradrenalininfusion deutlich vermindert war (Tab. 16). Dieser Effekt kann entweder auf einer Hemmung der α -Rezeptoren oder auf einer Hemmung der Kontraktilität der glatten Muskulatur beruhen.

Eine Verminderung der Wirkung von Noradrenalin wurde in ähnlichem Ausmaß wie bei Urethan auch bei Pentobarbital gefunden ((29), S. 29, Tab. 17). Im Unterschied zum Urethan wurde bei Pentobarbital allerdings nicht die dramatische Verringerung

der Tyraminreaktion beobachtet. Dies läßt die Vermutung zu, daß ein postsynaptischer Effekt des Urethans nur zum Teil die Verminderung der Wirksamkeit von Tyramin erklärt. Die Hauptwirkung des Urethans dürfte demnach präsynaptisch an den sympathischen Nervenendigungen zu suchen sein.

Einen Anhaltspunkt für den Mechanismus des Urethan ergeben die Versuche, bei denen Tyramin nach einer i.a. Gabe von Noradrenalin appliziert wurde (Abb. 8). Wenn Tyramin bei den Tieren in Urethan-Narkose nach Wiederauffüllung der NA-Speicher gegeben wurde, bewirkte es einen im Vergleich zu den anderen Narkoseformen sehr starken Anstieg des Perfusionsdrucks (Tab.13). Dieses Ergebnis könnte dafür sprechen, daß tatsächlich während der Urethannarkose die Katecholaminspeicher in den peripheren Nervenendigungen des Sympathicus entleert werden. Die sehr starke Wirksamkeit des Tyramins nach der Auffüllung der Speicher mit Noradrenalin zeigt umgekehrt an, daß die Wiederaufnahme von Noradrenalin in diese Speicher unter der Bedingung der Urethan-Narkose möglicherweise genauso erleichtert ist wie der Ausfluß der Katecholamine aus diesen Speichern.

Neben den Wirkungen an der Gefäßmuskulatur der hinteren Extremitäten löste Tyramin nach i.a. Infusion auch systemische Wirkungen aus, da es über das venöse System in den allgemeinen Kreislauf rezirkulierte. In Bezug auf das Verhalten des Blutdrucks fanden sich Effekte, die dem bei lokaler Applikation des Tyramins in etwa entsprachen. Unter Chloralose-Narkose und Chloralose/Ketamin-Mischnarkose stieg der Systemdruck etwa so stark an, wie es bei der Mononarkose mit Ketamin und der Mischnarkose mit Pentobarbital/Ketamin ((29) Seite 25, Abb. 9) beobachtet wurde. Bei Urethan-Narkose war der Anstieg des Blutdrucks dagegen deutlich vermindert. Nach Wiederauffüllung der Katecholaminspeicher mit Noradrenalin war die Antwort des Blutdrucks bei allen drei Narkoseformen verstärkt, am deutlichsten wieder bei der Narkose mit Urethan. Die Herzfrequenz ändert sich bei allen drei Narkoseformen unter Gabe von Tyramin nur relativ geringfügig.

Nur wenn die Katecholaminspeicher in Urethan-Narkose durch Noradrenalin aufgefüllt waren, stieg die Herzfrequenz nach Tyramin deutlich an (Abb. 10).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Im Ruhezustand zeigte sich bei den gemessenen Kreislaufparametern (art. Blutdruck, Herzfrequenz, periph. Widerstand) in den Narkosen mit Chloralose, Chloralose/Ketamin und Urethan kein wesentlicher Unterschied. Bei Aktivierung des sympathischen Systems durch die Gabe von Tyramin bzw. Noradrenalin wurden aber deutliche Unterschiede zwischen den Narkoseformen sichtbar. Am auffälligsten ist die dramatisch verminderte Reaktivität der peripheren Gefäße unter dem Einfluß von Urethan. Die Versuche geben Hinweise darauf, daß Urethan das Speichervermögen bzw. die Wiederaufnahme von Noradrenalin im sympathischen Nervengewebe beeinflusst.

Wenn man die Ergebnisse mit den verschiedenen Narkotika, also mit den Mononarkosen mit Pentobarbital, Ketamin, Chloralose, Urethan und den Mischnarkosen Pentobarbital/Ketamin, Chloralose/Ketamin vergleicht, so zeigte sich, daß die geringste Beeinflussung des Kreislaufs in Ruhe und unter Belastung bei der Kombinationsnarkose mit Chloralose und Ketamin beobachtet wurde. Am deutlichsten waren die Einschränkungen der Reaktivität des Kreislaufs unter Pentobarbital und Urethan. Der Nachteil einer Narkose mit Chloralose allein ist im wesentlichen darin zu sehen, daß der Zeitraum von etwa einer Stunde bis zum Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe relativ lang ist. Bei der Narkose mit Ketamin allein ist als möglicher Nachteil die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems zu sehen, die zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen kann. Die Kombination der beiden Narkotika Ketamin und Chloralose scheint zumindest bei der Ratte der beste Kompromiß zu sein. Der Wirkungseintritt der Narkose ist bei Pentobarbital und Urethan sehr schnell. Dennoch würden wir diese beiden Pharmaka zur Narkose von Kleintieren aufgrund der vor-

liegenden Untersuchungsergebnisse nicht empfehlen.

Auch die Kombinationsnarkose von Chloralose und Urethan kann nicht befürwortet werden, da mit erheblichen Auswirkungen des Urethans auf das sympathische Nervensystem zu rechnen ist.

VI. LITERATUR

1. Alvarez - Buylla, R.:
Comparative study of the action of Dial, Nembutal, Pentothal, Chloralose and Urethan on the electrocardiogram, blood pressure, respiration and activity of the carotid and aortic body areas
Acta physiol. lt.-amer. 1, 309-334 (1951)
2. Aronson, C.E., Hanno, E.R.S.:
Effects of ketamine on the isolated perfused rat heart
Gen. Pharmacol. 9, 249-255 (1978)
3. Auterhoff:
Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 128 (1971)
4. Axelrod, J., Gordon, E., Hertting, G., Kopin, I.J., Potter, L.T.:
On the mechanism of tachyphylaxis to tyramine in the isolated rat heart
Brit. J. Pharmacol. 19, 56-63 (1962)
5. Barter, G., Dale, H.H.:
Über Mutterkorn
Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. exp. Path. Pharmacol. 61, 113-131 (1909)
6. Bass, Berl G., and Nancy M. Buckley:
Chloralose anesthesia in the dog:
a study of drug actions and analytical methodology
Am. J. Physiol. 210(4), 854-862 (1966)
7. Beilstein, F.:
Handbuch der organischen Chemie II Band
Verlag Leopold Voss, Hamburg und Leipzig, 3 (1896)
8. Berger, G., Walpole, G.S.:
Isolation of the pressor principles of putrid meat
J. Physiol. 38, 343-352 (1909)

9. Bowmann, W.C., Rand, M.J.:
Sympathomimetic drugs
In: Text book of Pharmacology; pp. 1128-1139 (1980)
10. Brendel, W.E., Koppermann u. R. Thauer:
Der Kreislauf in Narkose
Pflügers Arch. 259, 357-380 (1954)
11. Brezenoff, H.E.:
Cardiocascular responses to noradrenaline in the rat before
and after administration of various anaesthetics
Brit. J. Pharmacol. 49, 565-572 (1973)
12. Büch, H.P. Büch, V.:
Narkotika
In: Forth, W., Henschler, D., Rummel W. (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
S. 374-394
B.J.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich (1977)
13. Chang, P., Cahn, K.E., Gauendrau, A.:
Cardiovascular effects of 2-(o-chlophenyl)-2 methylaminocyclo-
hexanone (CI-581) in rats
Brit. J. Anaesth. 41, 391-395 (1965)
14. Charney, A.N. Bass, B.G., Buckley, N.M.
Cardiovascular Effects of Chloralose in Catecholamine
-depleted of receptor- blocked Dogs
Arch. int. Pharmacodyn, 185, 397-405 (1970)
15. Cox, R.H.:
Influence of Chloralose anesthesia on cardiovascular function
in trained dogs
Am J. of Physiology 223, 660-667 No. 3 (1972)
16. Driscoll, P.:
The elektrokardiogramm of roman high -and low- avoidance
rats under pentobarbital sodium anesthesia
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 29, 897-900 (1979)

17. Duncan, G.W., Baltimore, M.D., Chester, H., Chambers, E.L.:
Determination of blood pressure in rats by direct
observation of blood vessels
J. Lab. clin. med. 28, 886-889 (1942)
18. Exley, K.A.:
Depression of autonomic ganglia by barbiturates
Brit. J. Pharmacol. 9, 170-181 (1954)
19. Goodman:
The Pharmacological Basis of Therapeutics (second Edition)
1427-1429 (1955)
20. Greisheimer, E.M.:
The circulatory effects of anesthetics:
In: Handbook of Physiology circulation
Am. Physiol. Soc. sect. 2, Vol. III, Chapt. 70, p.
2477-2510 (1965)
21. Grobecker, H., Hellenbrecht, D., Palm, D., Quiring, K.:
Adrenalin und Noradrenalin;
sympathomimetika, Rezeptorenblocker, Antisymphathonika
In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
S. 99-131
J.B.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich (1977)
22. Hensel, H., Braun, U., Kettler, D., Knoll, D., Martel, J.,
Paschen, K.:
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechseleränderungen
unter Ketamin-Narkose
Anaesthesist 21, 44-49 (1972)
23. Ivankovich, A.D., Miletich, D.J., Reimann, C., Albrecht, R.F.,
Zahed, B.:
Cardiovascular effects of centrally administered Ketamine
in goats
Anesth. Analg. Curr. Res. 53, 924-933 (1974)

24. Ketanest, R.:

Allgemeinanaesthetikum zur intravenösen und intramuskulären
Injektion

Arzneimittelbeschreibung der Firma Parke-Davis

München (Freiburg/Br.) (1980)

25. Korner, P.J., Uther, J.B. and White, S.W.:

Circulatory effects of chloralose-urethane and sodium
pentobarbitone anaesthesia in the rabbit:

J. Physiol. 199, p.p. 253-265 (1968)

26. Lee, Y.H. and Thompson, J.H.:

Effect of anesthetic agents on maximal histamine-induced
gastric secretion in Shay rats

Am. J. of Physiology 213, 1331-1334 (1967)

27. Mc. Carthy Jr., D.A.:

The pharmacology of ketalar. A review of laboratory studies

J. appl. Physiol. 35, 127-151 (1976)

28. Montel, H., Starke, K., Schümann, H.J.:

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Mechanismus der puls-
frequenz- und blutdrucksteigernden Wirkung des Ketamins

Anästhesiologie und Wiederbelebung 69, 77-84 (1973)

29. Müller, L.:

Inaugural-Dissertation: Reaktivität des Blutkreislaufs von
Ratten in Narkose in Pentobarbital und Ketamin

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität
München (1982)

30. Neff, N.H., Tozer, H., Hammer, W., Brodie, B.B.:

Kinetics of release of norepinephrine by tyramine

Life Sci: 4, 1869-1875 (1965)

31. Nielsen, G.D.:

Influence of various anaesthetics on the cardiovascular
responses to noradrenaline in rats before and after
guanethidine

Acta pharmacol. toxicol (Copenh.) 40, 75-86 (1977)

32. Oelkers, H.A.
Grundriß der Pharmakologie und Arzneiverordnungslehre für
Zahnärzte und Studierende der Zahnheilkunde
44-45 (1950)
33. Page, Mauck, H., Jr., Jack Freund and Reno R. Porter:
The level and stage of anesthesia:
Its Influence on Cardiac Output and Related Hemodynamics
Toxicology and Applied Pharmacology 7, 301-307 (1965)
34. Pisano, J.J., Creveling, C.R., Udenfriend, S.:
Enzymic conversion of p-tyramine to p-hydroxyphenyletanolamine
(norsynephrin)
Biochem. biophys. Acta 43, 566-568 (1960)
35. Proskauer, C.G., Neumann, C., Graef, J.:
The measurement of the blood pressure with special reference
to the effect of changes in temperature
Am. J. Physiol. 143, 290-296 (1945)
36. Roth, G.B.:
Barbiturates on the mammalian heart
Arch. int. Pharmacodyn. 51, 179-184 (1935)
37. Schümann, H.J.:
Über die Freisetzung von Brenzcatechinaminen durch Tyramin
Naunyn-Schmiedeberg's Arch, exp.
Path. Pharmacol. 238, 41-42 (1960)
38. Schümann, H.J., Philippu, A.:
The mechanism of catecholamine release by tyramine
Int. J. Neuropharmacol. 1, 179-182 (1962)
39. Sollamnn:
A manual of Pharmacology
931-932 (1957)
40. Spriggs, T., L., B.:
The effects of anaesthesia induced by urethane or pheno-
barbitone upon the distribution of peripheral catecholamines
in the Rat
Brit. J. Pharmacol. 24, 752-758 (1965)

41. Sulkin, N.M., Brizee, K.R.:
Effects of various anesthetic agents in the blood pressure
of the white rats
Proc. soc. exp. Biol.Med. 64, 125-127 (1947)
42. Swale Vincent and J.H. Thompson:
The Pharmacodynamical action of Chloralose
J. Physiol., London, 449-455 (1965)
43. Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.:
The effect of beta-adrenergic blockade on the cardiopulmonary
response to ketamine
Anest. Analg. Curr. Res. 49, 604-613 (1970)
44. Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.:
Blockade of the hypertensive response to ketamine
Anesth. Analg. Curr. Res. 49, 420-427 (1970)
45. Virtue, R.W., Alanis, J.M., Mori, M., Lafargue, R.T.,
Vogel, J.H.K., Metcalf, D.R.:
An anesthetic agent:
2-orthochlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone HCL (CI-581)
Anesthesiology 28, 823-833 (1967)
46. Watanabe, T., Aviado, D.M.:
Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and
circulatory systems
VII. Influence of pulmonary emphysema and anesthesia in the rat
Toxicology 3, 225-240 (1975)
47. Waynforth, H.B.:
Experimental and Surgical Technique in the Rat
Academic Press - London (1980)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. Remien danke ich für die Überlassung des Themas, für seine fortlaufende Unterstützung in der Auswertung der Ergebnisse und für seine Anregungen bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 20. August 1948 als erster Sohn meiner Eltern Maximilian und Milada Laubner geb. Löbl in Rokytzan (CSSR) geboren. Mein Vater ist Metzgermeister, meine Mutter Verkäuferin.

Von September 1954 bis Juni 1963 besuchte ich die 9-jährige Volksschule (Grundschule) in Rokytzan. Anschließend war ich von September 1963 bis Juni 1966 auf der Allgemeinbildenden Mittelschule in Rokytzan, die ich am 10. Juni 1966 mit dem Abitur abschloß. Von Oktober 66 bis August 68 studierte ich Maschinenbau an der TU in Pilsen (CSSR).

Am 1. September 68 kam ich mit meinen Angehörigen in die BRD, wo ich seit 20. April 1970 asylberechtigt war. In der Zeit von 9. Januar 69 bis zum 30. September 72 war ich bei der Firma BMW in München tätig. Von Oktober 72 bis Juli 73 besuchte ich das Studienkolleg-München. Hier habe ich mich im Juli 73 der Prüfung zur Feststellung der Hochschulreife unterzogen und mit Erfolg abgeschlossen. Damit habe ich die Berechtigung zum Studium an den Hochschulen der BRD erworben. Im Wintersemester 73/74 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität München auf und absolvierte dort im Herbst 74 die naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung. Nach weiteren drei Semestern bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung im Frühjahr 76. Anschließend studierte ich ebenfalls in München weiteren fünf Semester Zahnmedizin, um mich im Herbst 78 zur zahnärztlichen Prüfung anzumelden. Diese habe ich dann am 8.3.79 vor dem Prüfungsausschuß für die zahnärztliche Prüfung in München bestanden.

Seit 12.3.80 habe ich die deutsche Staatsangehörigkeit durch Einbürgerung erworben.

Seit 1.12.81 bin ich in der eigenen Praxis in Haar als Zahnarzt tätig.

